

# Нестероидные противовоспалительные препараты и риск сердечной недостаточности

Профессор П.Р. Камчатнов<sup>1</sup>, профессор А.В. Чугунов<sup>1</sup>, к.м.н. Д.Т. Чипова<sup>2</sup>, профессор А.Ю. Казаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «ГКБ № 1», Нальчик

## РЕЗЮМЕ

Скелетно-мышечные болевые синдромы, в частности дорсалгии, — частая причина временной утраты трудоспособности и снижения качества жизни пациентов. Частое рецидивирование болевого синдрома с потребностью проведения повторных курсов терапии, наличие сопутствующих заболеваний и факторов риска развития нежелательных явлений в ходе лечения требуют тщательно взвешенного подхода к выбору лекарственных препаратов. В статье рассматриваются результаты масштабного исследования, посвященного связи применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и риска развития сердечной недостаточности (СН). В исследовании был показан повышенный риск госпитализации по поводу СН на фоне приема селективных и неселективных ингибиторов ЦОГ, при этом степень риска зависела от конкретного препарата и его дозы (оценка степени риска была выполнена не в полной мере для НПВП, наиболее редко применяемых в клинической практике). Учитывая повышенный риск госпитализации по поводу СН, важно выбрать НПВП с благоприятным соотношением пользы и риска. Примером такого лекарственного средства является флурбипрофен. Отмечено сочетание достаточной эффективности и безопасности препарата флурбипрофен для лечения пациентов с дорсалгией.

**Ключевые слова:** скелетно-мышечные болевые синдромы, дорсалгия, сердечная недостаточность, флурбипрофен, НПВП, безопасность.

**Для цитирования:** Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Чипова Д.Т., Казаков А.Ю. Нестероидные противовоспалительные препараты и риск сердечной недостаточности. РМЖ. 2023;2:88–95.

## ABSTRACT

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of heart failure

P.R. Kamchatnov<sup>1</sup>, A.V. Chugunov<sup>1</sup>, D.T. Chipova<sup>2</sup>, A.Yu. Kazakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>2</sup>City Clinical Hospital, Nalchik

Musculoskeletal pain syndromes, in particular, dorsalgia, are a common cause of temporary disability and a decrease in the life quality of patients. Frequent recurrence of pain syndrome with the need for repeated therapy courses, the presence of concomitant diseases and risk factors for the development of adverse events during treatment require a carefully balanced approach to the treatment tactics. The article discusses the results of a large-scale study on the association between the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and the risk of heart failure (HF). The study showed an increased risk of hospitalization in HF during selective and non-selective COX inhibitors administration, while the degree of risk depended on the specific drug and its dose (risk assessment was not fully performed for NSAIDs, the most rarely used in clinical practice). Given the increased risk of hospitalizations in HF, it is important to choose NSAIDs with a favorable benefit-risk ratio. An example of such a drug is flurbiprofen. The article notes a combination of sufficient efficacy and safety of flurbiprofen for the treatment of patients with dorsalgia.

**Keywords:** musculoskeletal pain syndrome, dorsalgia, heart failure, flurbiprofen, NSAIDs, safety.

**For citation:** Kamchatnov P.R., Chugunov A.V., Chipova D.T., Kazakov A.Yu. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of heart failure. RMJ. 2023;2:88–95.

## ВВЕДЕНИЕ

Скелетно-мышечные болевые синдромы исключительно широко распространены в популяции и представляют собой одну из наиболее частых причин временной утраты трудоспособности, их наличие ассоциировано со значительным снижением качества жизни пациентов и колоссальными материальными затратами на проведение лечебно-реабилитационных мероприятий. Дорсалгия представляет собой одну из наиболее распространенных форм скелетно-мышечной боли, число таких пациентов на протяжении последних лет не только не уменьшается, но и в некоторых популяциях имеет тенденцию к увеличению [1, 2]. Базовыми (и наиболее часто назначаемыми) для

лечения пациентов с дорсалгией являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Значимость их наиболее важных эффектов — противовоспалительного и противоболевого — убедительно продемонстрирована в большом числе рандомизированных клинических исследований (РКИ) [3].

## НПВП: АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Многолетний опыт клинического применения свидетельствует о том, что НПВП далеко не всегда полностью безопасны, нередко в процессе лечения возникают

нежелательные явления (НЯ), связь которых с принимаемым препаратом доказана. Некоторые НЯ способны создавать реальную угрозу для здоровья и даже жизни пациента, например осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) [4].

В связи с особенностями фармакологических эффектов НПВП выбор препарата для лечения пациентов с дорсалгией должен осуществляться с учетом потребности в преимущественном противоболевом и/или противовоспалительном действии препарата, характера и риска развития различных НЯ, присущих конкретному лекарственному средству, а также с учетом возможности одновременного применения с другими препаратами у больных, нуждающихся в комбинированной терапии. В каждой клинической ситуации необходим учет преимущественного ингибирования той или иной циклооксигеназы (ЦОГ). Достижение высокой эффективности терапии на фоне приемлемого уровня риска НЯ возможно при назначении неселективных НПВП, в частности флурбипрофена (Ракстан), который представляет собой производное фенилпропионовой кислоты. Флурбипрофен угнетает активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2, ингибирует реакции арахидонового каскада, подавляет синтез как простагландинов, так и тромбоксана А<sub>2</sub>.

Флурбипрофен применяется в клинической практике несколько десятилетий. Продемонстрирован его мощный анальгетический эффект, в частности при купировании послеоперационного болевого синдрома [5]. Выраженность и длительность противоболевого эффекта при применении флурбипрофена не отличилась от таковых при назначении ацетаминофена в качестве монотерапии или в комбинации с кодеином, притом что его переносимость оказалась значительно лучше. Применение флурбипрофена у послеоперационных пациентов крайне редко сопровождалось такими НЯ, как тошнота и рвота [6].

Последующие исследования были посвящены изучению возможности применения флурбипрофена у пациентов со скелетно-мышечной патологией. В частности, была установлена его высокая противоболевая эффективность и подтверждена хорошая переносимость у пациентов с остеоартритом крупных суставов [7]. Препарат продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с диклофенаком в отношении уменьшения выраженности болевого синдрома в покое и при движении. Также отмечены повышение уровня независимости в повседневной жизни и улучшение показателей ночного сна, нарушенного вследствие болевого синдрома. Получены данные об эффективности применения флурбипрофена при лечении больных с дорсалгией [8–10]. Препарат обладает способностью оказывать как противоболевое, так и противовоспалительное действие, что позволяет применять его при различных типах дорсалгии.

Отдельный интерес представляет профиль переносимости флурбипрофена, в частности у пациентов с риском развития заболеваний ССС. В настоящей публикации обсуждаются основные результаты масштабного многоцентрового исследования, посвященного изучению проблемы риска развития сердечной недостаточности (СН) у пациентов, получающих НПВП [11].

**Цель исследования:** изучение сердечно-сосудистой безопасности НПВП и оценка риска госпитализации пациентов с СН.

Авторы отмечают, что обезболивающий и противовоспалительный эффекты НПВП реализуются за счет инги-

бирования изоферментов (ЦОГ, простагландин G/H-синтаза) — ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [12]. Терапевтическое действие препаратов данного класса в основном опосредовано угнетением активности ЦОГ-2, в то время как побочные эффекты, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в значительной степени связаны с ингибированием ЦОГ-1. В 90-х годах прошлого столетия для снижения риска осложнений со стороны ЖКТ разработаны НПВП, обладающие способностью селективно ингибировать ЦОГ-2 [13].

В 2000–2003 гг. были опубликованы первые сведения о тех негативных эффектах, которые НПВП способны оказывать на ССС [14, 15]. Проведенные в последующем плацебо-контролируемые исследования показали существование связи между приемом ингибиторов ЦОГ-2 и повышением риска атеротромботических событий [16, 17]. Метаанализ результатов РКИ и сведения, полученные в ходе наблюдательных исследований, продемонстрировали, что повышенный риск осложнений со стороны ССС связан с приемом как селективных, так и неселективных ингибиторов ЦОГ-2 [18–23]. Попутно следует отметить удовлетворительную переносимость флурбипрофена, в частности низкий риск осложнений со стороны ССС, что продемонстрировано как в зарубежных, так и в отечественных исследованиях [8–10].

Повышенный риск развития СН у пациентов, получающих НПВП, был зарегистрирован в серии РКИ и наблюдательных исследований [22, 24, 25]. Результаты обширного метаанализа, включившего более 600 РКИ, позволили установить, что назначаемые в высоких дозах селективные ингибиторы ЦОГ-2, как и неселективные ингибиторы ЦОГ-2 (диклофенак, ибупрофен и напроксен), способны до 2,5 раза увеличивать риск госпитализации по поводу СН по сравнению с плацебо [22]. Основываясь на указанных данных, действующие на сегодняшний день клинические рекомендации ограничивают назначение НПВП пациентам с возможным развитием СН и рассматривают как противопоказание к их назначению уже диагностированную СН [26].

Вместе с тем в настоящее время отсутствуют сведения о риске развития СН на фоне применения конкретных НПВП (как селективных, так и неселективных ингибиторов ЦОГ-2), а также о связи риска развития СН и назначаемой дозы препарата. В рамках масштабного международного проекта «Безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов» (Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory, SOS) в качестве конечной точки была выбрана СН, кроме этого, также оценивался общий сердечно-сосудистый риск и риск развития осложнений со стороны ЖКТ. В результате A. Arfè et al. провели крупное исследование [11], организованное по типу «случай — контроль», основанное на результатах анализа электронных медицинских баз данных из четырех стран Европы.

## ИССЛЕДОВАНИЕ A. ARFÈ ET AL.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

*Источники данных.* Исследование основано на результатах анализа пяти электронных баз медицинских данных четырех государств Евросоюза: Нидерландов, Италии, Германии и Великобритании. В период с 1999 по 2010 г. в них были включены сведения более чем о 37 млн пациентов. PHARMO — медицинская информационная система,

в которой имеются данные более чем 2 млн жителей Нидерландов. SISR — электронная административная база данных здравоохранения Италии, включающая результаты анализа электронных медицинских карт около 10 млн жителей региона Ломбардия, получающих медицинскую помощь со стороны Национальной службы здравоохранения Италии. OSSIFF — медицинская информационная система, содержащая сведения о 3 млн жителей восьми субъектов Ломбардии. Поскольку в OSSIFF имеются данные пациентов, включенных в SISR, в представленный анализ были включены сведения только о 7 млн пациентов Национальной службы здравоохранения Италии, еще не включенных в OSSIFF. База данных GePaRD содержит сведения примерно о 14 млн жителей Германии, зарегистрированных в четырех регионах. THIN включает медицинские данные о первичной медико-санитарной помощи, оказываемой более чем 10 млн человек в Великобритании.

В указанные базы вносились сведения о каждом пациенте из целевой группы населения (демографические показатели, диагнозы при выписке из стационара, сведения о выписанных амбулаторно рецептах). Данные о диагнозах, установленных на амбулаторном этапе лечения, были доступны в системе GePaRD. В двух базах, PHARMO и THIN, ежедневная доза назначенного врачом препарата регистрировалась для каждого выписанного рецепта. Подробнее информация представлена в более ранней публикации авторов исследования [27, 28].

*Согласование и анализ данных.* Базы данных различались по ряду характеристик, включая тип информации (медицинские услуги и сведения о первичной медико-санитарной помощи) и классификации кодирования диагнозов и назначавшихся препаратов. Согласование сведений было проведено в соответствии с процедурой ADR (анализ побочных реакций на лекарственные препараты путем комплексного изучения клинических и биомедицинских данных), разработанной в Евросоюзе [29], которая ранее использовалась в некоторых других проектах [30].

*Отбор когорты пациентов в исследование и последующее наблюдение.* Из всех баз данных была сформирована когорта пациентов, которым было начато лечение с применением НПВП [27]. В исследование включались взрослые пациенты ( $\geq 18$  лет), получившие не менее одного рецепта или самостоятельно приобретавшие НПВП в аптеке (за исключением лекарственных форм для местного применения) в период 2000–2010 гг. Дата первого зарегистрированного рецепта или отпуска препарата без рецепта врача была установлена как дата включения в исследование. Критериями невключения в исследование были: отсутствие непрерывного наблюдения за пациентом в течение одного года до включения в исследование; лечение одним или несколькими НПВП на протяжении предшествующего года; наличие онкологического заболевания (за исключением немеланомного рака кожи); госпитализация с основным диагнозом СН менее чем за 1 год до включения в исследование (повторные госпитализации или СН, диагностированная в амбулаторных условиях, не являлись критериями невключения). Удаление пациента из базы данных (критерий исключения из исследования) выполнялось в связи с наступлением смерти, изменением места проживания, появлением онкологического заболевания.

*Формирование основной группы и группы сравнения.* Исследование было выполнено по принципу «случай — контроль» и включало когорту пациентов, впервые

начавших прием НПВП. Конечной точкой была выбрана первая госпитализация по поводу СН и диагностированная при последующем наблюдении СН. Было принято, что СН — клинический синдром, включающий ряд патофизиологических механизмов, которые, наряду с факторами, запускающими декомпенсацию кровообращения, способны приводить к разнообразным клиническим проявлениям, что нередко приводит к позднему установлению диагноза. Таким образом, конечная точка исследования не включала случаи СН, диагностированные амбулаторно, а также СН как сопутствующий диагноз при стационарном лечении (которая, очевидно, представляет собой проявления СН, возникающие при госпитализации по другим показаниям). Следовательно, все наблюдавшиеся пациенты с СН были идентифицированы на основании первичного диагноза на стационарном этапе оказания медицинской помощи (базы PHARMO, SISR, OSSIFF, GePaRD) либо диагноза врача общей практики (база THIN). Дата первой госпитализации по поводу СН была определена как индексная. Каждый случай СН в исследовании был сопоставлен с данными пациентов контрольной группы (до 100 человек на 1 случай СН). Группа контроля была сформирована случайным образом из всей наблюдавшейся когорты, в нее включались пациенты из группы риска госпитализации по поводу СН. Сопоставление проводилось на момент включения в когорту в каждой базе данных по полу, возрасту (разница в пределах одного года) и дате включения в исследование (разница не более 28 сут).

*Экспозиция НПВП.* В ходе исследования были проанализированы результаты применения 27 получаемых пациентами НПВП (23 неселективных и 4 селективных ингибитора ЦОГ-2) с учетом получаемой суточной дозы. В зависимости от времени приема НПВП относительно индексной даты пациенты были распределены на 3 подгруппы: 1-я подгруппа — настоящий прием препарата (прием препарата на индексную дату или в предшествующие 14 дней); 2-я подгруппа — недавний прием препарата (от 15 до 183 дней до индексной даты); 3-я подгруппа — прием препарата в прошлом (более чем за 183 дня до индексной даты).

*Изучавшиеся переменные.* Для каждого пациента оценивалось несколько переменных: диагноз СН, установленный амбулаторно или в стационаре, сопутствующие заболевания, особенности образа жизни, клинические характеристики на протяжении предшествующих включению в исследование 12 мес.; сопутствующий прием лекарственных препаратов на протяжении предшествующих 90 сут до индексной даты. Сопутствующие заболевания устанавливались на основании данных при выписке из стационара (базы PHARMO, GePaRD, SISR, OSSIFF), амбулаторного клинического диагноза (база GePaRD), данных электронной медицинской карты, заполненной врачом общей практики (база THIN), и приема тех или иных медицинских препаратов.

*Статистический анализ.* Анализ полученных данных выполнен с помощью многомерной модели условной логистической регрессии [31]. Полученное отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) определяло риск госпитализации по поводу СН, связанный с текущим приемом конкретного НПВП по отношению к предыдущему использованию любого НПВП. Также было оценено ОШ, связанное с недавним применением любого НПВП по сравнению с использованием любого НПВП

в прошлом. Для оценки влияния на полученные результаты неопределенности из-за множественных сравнений был применен метод Бонферрони — Холма [32, 33]. Имеющиеся в литературе данные подтверждают в целом сопоставимую безопасность применения ряда неселективных ингибиторов ЦОГ в отношении риска развития ССС по сравнению с другими НПВП [34–39]. Анализ подгрупп был проведен после стратификации по полу и установлению диагноза СН в анамнезе. Поскольку базы данных различались по охвату популяции, типу и уровню детализации доступных переменных, был применен метааналитический подход [40, 41]: неоднородность между ОШ для конкретной базы данных оценивалась при помощи Q-теста Кохрана и метода Хиггинса  $I^2$  [42].

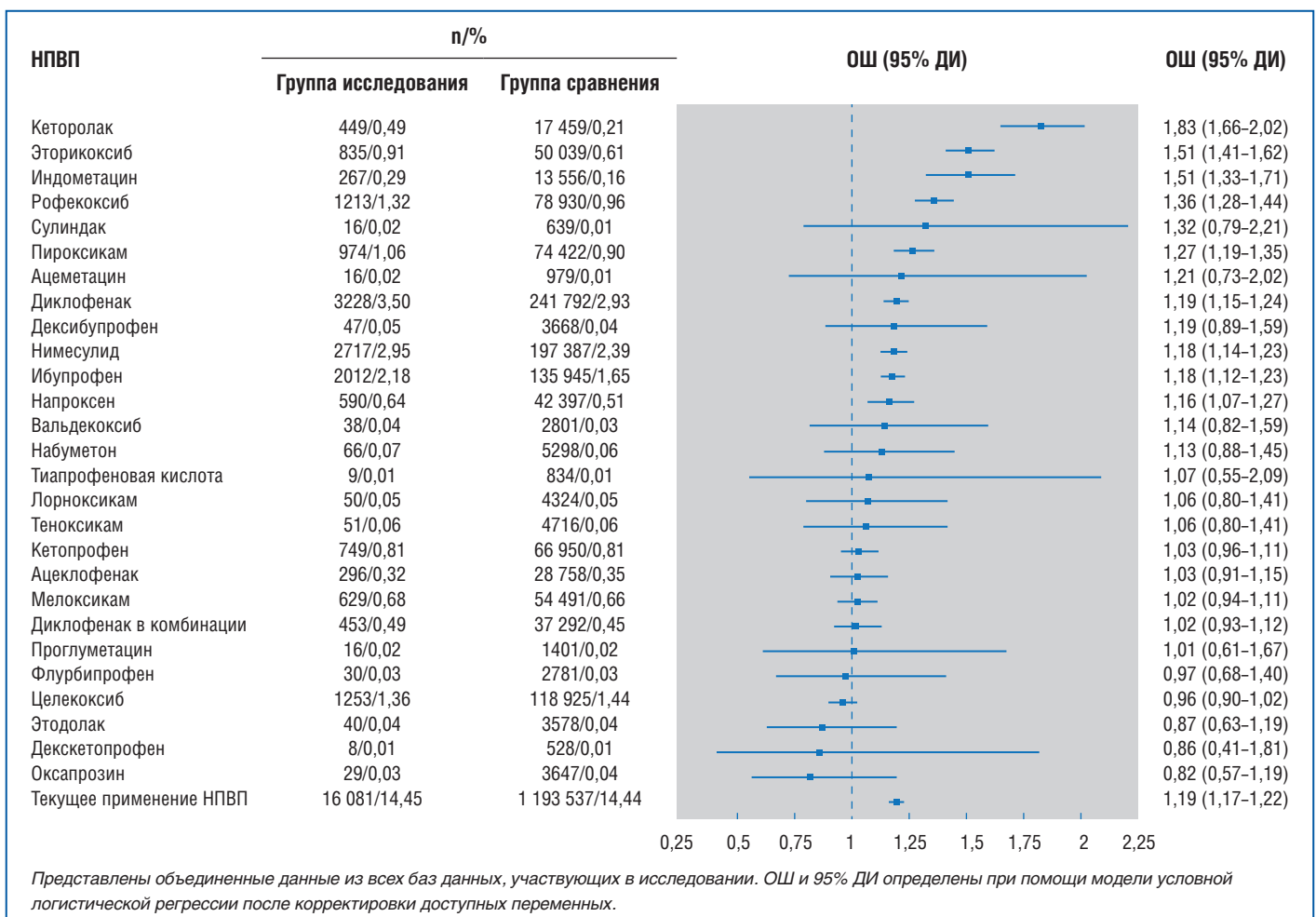
**Анализ дозозависимой эффективности НПВП.** Был проведен анализ зависимости риска госпитализации по поводу СН (при текущем приеме НПВП) от дозы принимаемого препарата. Поскольку в базах данных Италии и Германии отсутствовали сведения о суточных дозах, были объединены индивидуальные данные из баз данных Нидерландов (PHARMO) и Великобритании (THIN). Из последующего анализа были исключены пациенты, в отношении которых информация о суточной дозе препарата не была доступна. Анализируемый показатель выражался в установленных эквивалентах суточной дозы (defined daily dose equivalents, DDD) и подразделялся на низкую ( $\leq 0,8$  DDD), среднюю (0,9–1,2 DDD),

высокую (1,3–1,9 DDD) и очень высокую ( $\geq 2$  DDD) суточные дозы.

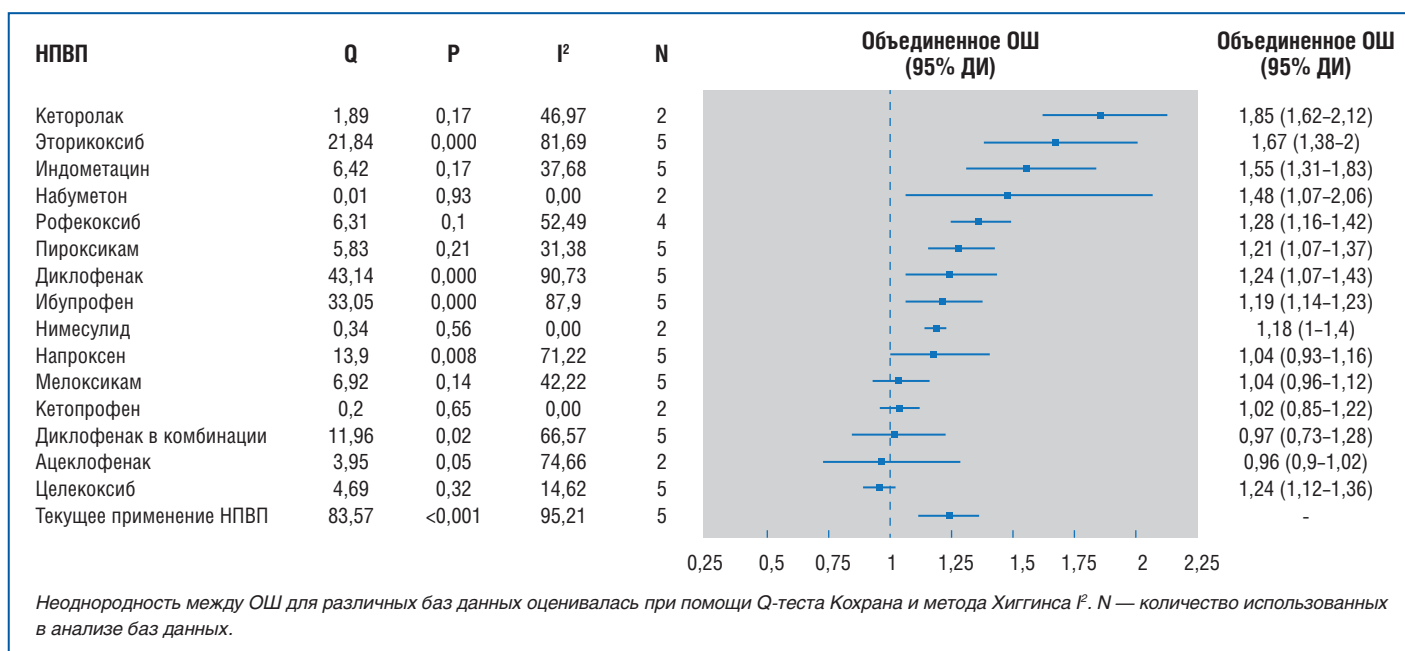
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Наблюдаемая когорта пациентов.** Среди 10 млн пациентов из анализируемых баз данных, начавших прием НПВП, критериям включения соответствовали 7 680 181, которые и составили когорту исследования. В итоге в когорте пациентов оказалось 24 555 063 человеко-года наблюдения, 92 163 больных СН (37,5 случая СН на 10 000 человеко-лет) потребовали госпитализации. В группу контроля включены 8 246 403 пациента. Средний возраст (M) пациентов группы исследования составил 77 лет (стандартное отклонение (SD) 11 лет), контрольной группы —  $76 \pm 10$  лет. Около 45% пациентов составляли мужчины. В основной группе исследования чаще встречались сопутствующие заболевания, такие пациенты чаще получали сопутствующую терапию. Наличие СН, диагностированной либо амбулаторно, либо как сопутствующее заболевание при госпитализации за год до начала приема НПВП, в основной и контрольной группах установлено у 9,1 и 2,5% пациентов соответственно.

**Применение НПВП и риск СН.** В общей сложности 16 081 (17,4%) пациент в группе исследования и 1 193 537 (14,4%) пациентов в контрольной группе относились к категории «текущий прием препарата». На рисунке 1 представлено распределение лиц из данной категории. В контрольной группе наиболее часто применялись несе-



**Рис. 1.** Распределение текущего применения НПВП среди группы исследования и контрольной группы, связь между текущим применением конкретных НПВП и риском госпитализации по поводу СН и применением любых НПВП в прошлом [11]



**Рис. 2.** Связь между текущим применением определенных НПВП и риском госпитализации по поводу СН по сравнению с применением любых НПВП в прошлом [11]

лечивные ингибиторы ЦОГ — диклофенак (2,9%), нимесулид (2,4%) и ибупрофен (1,7%) и селективные ингибиторы ЦОГ-2 — целекоксид (1,4%), рофекоксид (1,0%) и эторикоксид (0,6%). Флурбипрофен принимали 30 (0,03%) пациентов основной группы и 2781 (0,03%) пациент контрольной группы. Согласно проведенному анализу риск развития СН у пациентов 1-й подгруппы был на 20% выше, чем у пациентов, принимавших НПВП ранее (ОШ 1,19; 95% ДИ 1,17–1,22). Напротив, доказательств того, что у пациентов 2-й и 3-й подгрупп имеются различия в риске развития СН, получено не было (ОШ 1,00; 95% ДИ 0,99–1,02). Более высокий риск СН выявлен в связи с текущим приемом девяти различных НПВП (кеторолак, эторикоксид, индометацин, рофекоксид, пироксикам, диклофенак, ибупрофен, нимесулид и напроксен) в сравнении с применением любого НПВП в прошлом (см. рис. 1), что также было подтверждено при помощи анализа методом Бонферрони — Холма. Другие, реже назначавшиеся НПВП (в том числе сулиндак, ацетметацин, дексипрофен), также были связаны с повышенным риском развития СН, хотя 95% ДИ и включал нулевое значение.

Прием ряда НПВП, включая целекоксид, декскетопрофен и флурбипрофен, был связан со снижением риска развития СН. Значения ОШ варьировали от 0,83 (95% ДИ 0,57–1,20) для оксапрозина до 1,84 (95% ДИ 1,67–2,04) для кеторолака, составляя 0,97 (95% ДИ 0,68–1,40) для флурбипрофена. Статистически значимая связь применения девяти НПВП с риском СН была подтверждена независимо от наличия предшествующего диагноза СН и пола. Расчетный риск СН, связанный с текущим применением НПВП нимесулида, эторикоксида и индометацина, был ниже у женщин, чем у мужчин, по сравнению с аналогичным показателем при применении любых НПВП в прошлом.

Согласно результатам проведенного метаанализа текущее применение любого НПВП оказалось ассоциировано с повышением риска развития СН на 24%, при этом более высокий риск СН наблюдался по сравнению с более ранним приемом препарата (ОШ 1,24; 95% ДИ 1,12–1,36)

(рис. 2). Помимо девяти указанных НПВП, выявлено, что текущее применение набуметона также связано с более высоким риском СН.

**Отношение доза/эффект.** В связи с отсутствием информации о суточной дозе принимаемого препарата 20 (0,2%) пациентов основной группы и 855 (0,1%) пациентов группы контроля из базы данных PHARMO и 753 (4,3%) и 61 777 (4,3%) пациентов соответственно из базы данных THIN были исключены из анализа. Остальные 25 179 пациентов из группы исследования и 2 083 706 пациентов из группы контроля (базы PHARMO и THIN) были включены в анализ отношения доза/эффект.

Пациенты, принимавшие очень высокие дозы диклофенака, эторикоксида, индометацина, пироксикама и рофекоксида на момент включения в исследование (1-я подгруппа), имели более чем в 2 раза больший риск развития СН по сравнению с пациентами, принимавшими препарат ранее. ОШ, связанное с текущим применением высоких доз ибупрофена, также было ассоциировано с повышенным риском развития СН, несмотря на широкий 95% ДИ. Стандартные дозы целекоксида не повышали риск госпитализации по поводу СН по сравнению со стандартными дозами других НПВП. Авторы не указывают связи принимаемой дозы флурбипрофена и риска развития СН, что в определенной степени свидетельствует о широком терапевтическом диапазоне действия препарата.

## Обсуждение результатов исследования

Результаты проведенного исследования, основанные на данных почти 10 млн пациентов, принимавших НПВП, подтверждают, что прием селективных или неселективных ингибиторов ЦОГ-2 связан с увеличением риска развития СН. Степень повышения риска отличается при приеме различных НПВП и зависит от дозы препарата. НПВП подавляют изоферменты простагландина G/H-синтазы, ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [11]. Угнетение синтеза простагландинов приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления и снижению перфузии почек, скорости клубочковой

филтрации и экскреции натрия [43, 44]. Данные патофизиологические эффекты могут приводить к клиническим проявлениям СН [34]. Поскольку уровень ингибирования образования простагландинов, опосредованный НПВП, увеличивается с дозой препарата [25, 45], то можно ожидать, что риск развития клинических проявлений СН возрастет вместе с увеличением дозы НПВП.

Результаты представленного исследования продемонстрировали повышение риска госпитализации по поводу СН, связанного с текущим приемом неселективных ингибиторов ЦОГ (диклофенак, ибупрофен, индометацин, кеторолак, напроксен, нимесулид, пироксикам и, возможно, набуметон) и двух селективных ингибиторов ЦОГ-2 (эторикоксиб и рофекоксиб). Такого повышения риска для применения флурбипрофена отмечено не было. Полученные результаты были подтверждены и после введения поправки на множественные сравнения. Кроме того, было установлено, что повышенный риск развития СН также наблюдается у пациентов без ранее диагностированной СН, при СН, диагностированной амбулаторно, или установленном на стационарном этапе лечения сопутствующего диагноза СН. Также был выявлен дозозависимый риск развития СН при применении большинства НПВП. Индометацин и эторикоксиб увеличивали риск госпитализации по поводу СН даже при назначении в средних дозах.

Значимых различий связи между применением НПВП и риском развития СН у пациентов с СН или без предшествующей СН (для всех НПВП) и между пациентами разного пола (за некоторыми исключениями для определенных НПВП) обнаружено не было. Вместе с тем мощность данного анализа, возможно, была недостаточной для выявления значимых различий между рассматриваемыми подгруппами. Также было показано, что целекоксиб, наиболее часто назначаемый селективный ингибитор ЦОГ-2, не увеличивает риск госпитализации по поводу СН. При этом статистическая мощность (примерно 80%) данного вывода не вызывает сомнений [46]. На фоне приема высоких доз целекоксиба также не было выявлено высокого риска СН, однако статистическая мощность проведенного анализа была низкой (30%). В полной мере это касается и приема флурбипрофена: результаты проведенного анализа, несмотря на ограничения, связанные с его мощностью и частотой назначения тех или иных препаратов, не продемонстрировали повышения риска госпитализации на фоне его применения.

Полученные в итоге данного исследования сведения дополняют результаты ранее выполненного метаанализа РКИ [28], который продемонстрировал, что риск госпитализации по поводу СН в 2 раза выше при приеме НПВП, нежели при приеме плацебо. Метаанализ результатов шести исследований не выявил различий в риске развития СН на фоне приема неселективных или селективных ингибиторов ЦОГ [30]. Результаты нескольких проведенных обсервационных исследований продемонстрировали связь между приемом НПВП и повышением риска развития СН [24, 34–38]. Полученные результаты согласуются с уже имеющимися литературными данными и подтверждают относительную безопасность в отношении ССС применения низких и средних суточных доз целекоксиба по сравнению с остальными селективными ингибиторами ЦОГ-2 [39].

Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что некоторые селективные и неселективные ингибиторы ЦОГ увеличивают риск развития СН, но величина этого эф-

фекта зависит от конкретного препарата и его дозы [43]. Действие определенных НПВП может зависеть от различных фармакологических свойств, включая продолжительность и выраженность ингибирования тромбоцитов и степень повышения артериального давления [39].

#### ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты настоящего исследования относятся только к рецептурным НПВП. Безрецептурные НПВП, вероятно, используются в более низких дозах, более молодыми пациентами, в течение короткого периода времени и могут применяться без веских на то оснований, в отличие от рецептурных НПВП [47, 48]. Необходимо проведение дальнейших исследований для оценки безопасности именно безрецептурных НПВП. Настоящее исследование, проведенное в рамках проекта SOS, финансируемого Евросоюзом, основано на данных, полученных при анализе больших групп населения путем объединения сведений из различных баз данных. Тот же подход лежал в основе нескольких других проектов, финансируемых Евросоюзом, направленных на исследование аспектов безопасности лекарственных препаратов: проаритмогенного эффекта препаратов (проект ARITMO), безопасности вакцин (проект VAESCO) и обнаружения побочных явлений на фоне приема препаратов (проект EU ADR) [29, 30]. Использование пяти различных баз данных из проекта SOS следует считать сильной стороной данного исследования, поскольку оно позволило сравнить риск развития СН, связанный с применением различных НПВП, которые назначались в разных группах населения и в различных медицинских учреждениях нескольких европейских стран.

Проведенное исследование не лишено и некоторых недостатков, т. е. имеет свои ограничения:

- ♦ неполный охват НПВП, так как в исследование включены данные пациентов, принимающих только рецептурные НПВП, что могло стать причиной возможной недооценки риска СН с учетом пациентов, принимающих безрецептурные НПВП [49, 50]. Оценка безопасности именно безрецептурных НПВП требует проведения дальнейших исследований;

- ♦ не всегда однозначные данные об определении конечной точки исследования, так как СН часто является следствием других сердечно-сосудистых заболеваний (например, инфаркта миокарда), что может исказить данные вследствие особенностей кодирования диагноза при выписке. Результаты ряда других исследований, основанных на анализе сопоставимых баз данных, продемонстрировали положительную прогностическую значимость кодирования диагноза СН при выписке из стационара [51]. Распространенность СН составляет 37,5 случая на 10 000 населения, что соотносится с результатами исследования A. Arfè et al. [11] и несущественно отличается от частоты СН, выявленной в других популяционных исследованиях [52]. Даже при условии, что в ряде случаев достижение конечной точки установлено ошибочно в связи с характером кодирования диагноза [53], авторы предположили, что обширность наблюдавшейся выборки способна нивелировать искажения итогового результата [54], однако отметили, что, с другой стороны, неверное кодирование заболеваний могло привести и к ложному завышению значимости наблюдаемых связей [55];

- ♦ результаты проведенного анализа эффективности препарата в зависимости от дозы могли оказаться не-

достаточно достоверными для отдельных НПВП в связи с тем, что суточные дозы препаратов указаны только в базах данных PHARMO и THIN. Кроме того, часть пациентов, зарегистрированных в этих двух базах данных, пришлось исключить из анализа в связи с отсутствием информации о суточной дозе НПВП. Исключение этих пациентов также способно привести к некоторым отклонениям в результатах проведенного анализа [56], однако оно вряд ли могло оказать существенное влияние на результаты исследования.

При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать влияние неоднородных характеристик пациентов, включенных в исследование. Кроме того, некоторые наиболее распространенные при острых или хронических заболеваниях НПВП могли быть назначены с использованием различных схем приема [57]. Для устранения данных несоответствий на этапе включения в исследование во всех базах данных была скорректирована совокупная оценка ряда демографических, терапевтических и клинических характеристик. Результаты анализа относительного риска для конкретных НПВП среди пациентов с предшествующим диагнозом СН, установленным амбулаторно или в стационаре (т. е. больных с противопоказаниями к применению НПВП), существенно не отличались от результатов общего анализа. Наконец, некоторые заболевания, которые способны оказывать влияние как на риск СН, так и на текущий прием НПВП, например подагра [58–61], могли быть не в полной мере учтены в проведенном анализе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного A. Arfè et al. [11] исследования продемонстрировали повышенный риск госпитализации по поводу СН на фоне приема селективных и неселективных ингибиторов ЦОГ, при этом степень риска зависит от конкретного препарата и его дозы. Оценка степени риска была выполнена не в полной мере для НПВП, наиболее редко применяемых в клинической практике.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ A. ARFÈ ET AL.

Результаты представленного исследования имеют несомненный интерес, так как в достаточно полной мере отражают существующие риски приема НПВП в условиях реальной клинической практики. Относительно широкие критерии включения в исследование позволили авторам получить сведения о разнообразных группах пациентов, которые получают НПВП по различным показаниям.

Одним из ценных результатов исследования стало подтверждение факта невысокого риска осложнения со стороны ССС при приеме селективных ингибиторов ЦОГ-2. В некоторой степени данный факт свидетельствует о том, что характер, выраженность и вероятность развития НЯ обусловлены не только преимущественной способностью препарата ингибировать ту или иную ЦОГ, но и другими факторами, в том числе химической структурой самого лекарственного средства. Также важным является то, что применение неселективных ингибиторов ЦОГ, риск развития осложнений со стороны ССС при приеме которых на протяжении длительного времени считался низким, также сопряжено с повышенным кардиоваскулярным риском, который широко варьирует, в частности, в зависимости от химической структуры препарата. С практической точ-

ки зрения важно, что вероятность развития заболеваний ССС в значительной степени определяется суточной дозой принимаемого препарата. В связи с этим следует учитывать дозозависимый эффект в отношении развития НЯ при назначении НПВП пациентам с сопутствующими соматическими заболеваниями.

Результаты исследования свидетельствуют, что одним из НПВП, применение которого ассоциировано с минимальным риском развития СН, является флурбипрофен. На сегодняшний день безопасность применения флурбипрофена изучена достаточно подробно. Так, результаты одного из исследований [9], в которое изначально были включены 200 пациентов с суставно-мышечными заболеваниями, показали, что 151 (75,5%) пациент полностью закончил предусмотренный курс лечения (6 мес.), 49 (24,5%) — досрочно прекратили терапию, из них 39 — вследствие развития побочных эффектов и 10 — из-за его недостаточной эффективности. Продемонстрирован высокий уровень безопасности применения флурбипрофена в отношении ССС.

В отличие от многих НПВП, назначение которых связано с повышением уровня системного артериального давления вследствие нарушения метаболизма простагландинов и изменения функции почек, применение флурбипрофена не сопровождалось изменением показателей системной гемодинамики. Как показали результаты метаанализа и систематизированного обзора ряда исследований, посвященных оценке безопасности применения НПВП у пациентов с заболеваниями ССС, назначение флурбипрофена (как ацетилсалициловой кислоты и сулиндака) было связано с минимальными изменениями показателей системного артериального давления, не потребовавшими изменения режима приема антигипертензивных средств [62]. Изменение суточной дозировки флурбипрофена (150 и 200 мг/сут) не сопровождалось значимыми изменениями частоты сердечных сокращений и уровня артериального давления [63].

Важной особенностью фармакологического действия флурбипрофена, отличающей его от большинства других НПВП, является отсутствие необратимого связывания с ЦОГ-1 и значительного стойкого угнетения ее активности. Благодаря этой способности применение флурбипрофена существенным образом не влияет на фармакокинетику широко применяемого антиагреганта — ацетилсалициловой кислоты (АСК) [64]. В эксперименте с артериальным тромбозом у крыс было установлено, что введение флурбипрофена (2 мг/кг массы тела) не сопровождалось угнетением антиагрегантного эффекта АСК, которая вводилась в дозе 1, 2,5 и 5 мг/кг массы тела [65]. При этом ряд других НПВП (в том числе целекоксиб) существенно подавляли антитромбоцитарный эффект АСК. В ходе исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, было продемонстрировано, что введение флурбипрофена не сопровождалось снижением антитромбоцитарного эффекта АСК [66]. Указанные результаты дают основание рассматривать применение флурбипрофена в качестве возможного средства для купирования болевого синдрома у пациентов, нуждающихся в антитромбоцитарной терапии (прием АСК) при минимальном риске снижения эффективности антиагрегантной терапии. Указанное свойство препарата может оказаться важным при ведении пациентов с ишемической болезнью сердца с СН.

Оценивалось влияние применения флурбипрофена на состояние функции почек после однократного и продол-

женного приема препарата (по 50 мг 4 р/сут на протяжении 8 и 27 сут) [67]. Авторами исследования установлено незначительное снижение клиренса креатинина после приема первой дозы препарата, которое регрессировало через 3 ч. Последующее применение флурбипрофена не оказывало существенного влияния на скорость клубочковой фильтрации. Также несколько замедлялось выведение натрия с мочой, достигая минимума через 4–5 ч после приема препарата, в последующем показатель стабилизировался и не изменялся при продолжении лечения. На протяжении первой недели лечения наблюдалось некоторое увеличение концентрации калия в крови, в последующем, при продолжении лечения, она возвращалась к исходной.

Отсутствие нефротоксического действия флурбипрофена представляется исключительно важным свойством, принимая во внимание частое одновременное поражение почек и миокарда (в частности, у пациентов с сахарным диабетом). Применение в этой ситуации препаратов, оказывающих нефротоксический эффект, способно резко повысить риск проводимой терапии, несопоставимый по значимости потенциального противоболевого эффекта. Важным также представляется отсутствие нарушения функции почек при приеме флурбипрофена у пациентов с СН и фибрилляцией предсердий, нуждающихся в постоянном приеме прямых оральных антикоагулянтов (ривароксабан, дабигатран). Отсутствие в этой ситуации нарушения фильтрующей функции почек способно обеспечить стабильность концентрации в крови антикоагулянта и предсказуемость его эффекта.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты рассматриваемого исследования, выполненного в условиях реальной клинической практики с вовлечением большого числа участников, предоставляет клиницистам важную информацию о риске развития СН на фоне применения НПВП. Несмотря на имеющиеся ограничения исследования, указанные авторами, важность сделанных выводов расширяет возможности обоснованного выбора оптимального, наименее опасного способа лечения пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами, в частности с дорсалгией. Ценными являются сведения о различной степени риска развития СН при приеме НПВП, причины которого не ограничиваются только характером взаимодействия препарата с ЦОГ. ▲

## Литература

1. Safiri S., Nejadghaderi S.A., Noori M. et al. The burden of low back pain and its association with socio-demographic variables in the Middle East and North Africa region, 1990–2019. *BMC Musculoskelet Disord.* 2023;24(1):59. DOI: 10.1186/s12891-023-06178-3.
2. Chen N., Fong D.Y.T, Wong J.Y.H. Health and Economic Outcomes Associated With Musculoskeletal Disorders Attributable to High Body Mass Index in 192 Countries and Territories in 2019. *JAMA Netw Open.* 2023;6(1):e2250674. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.50674.
3. Feise R.J., Mathieson S., Kessler R.S. et al. Benefits and harms of treatments for chronic non-specific low back pain without radiculopathy: Systematic review and meta-analysis. *Spine J.* 2022;S1529–9430(22)01006–3. DOI: 10.1016/j.spinee.2022.11.003.
4. Minhas D., Nidhaan A., Husni M.E. Recommendations for the Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Cardiovascular Disease Risk: Decades Later, Any New Lessons Learned? *Rheum Dis Clin North Am.* 2023;49(1):179–191. DOI: 10.1016/j.rdc.2022.08.006.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

 **Ракстан**<sup>®</sup>  
флурбипрофен 100 мг 10 и 30 таблеток

Реклама





**БЫСТРЫЙ**

**СИЛЬНЫЙ**

**анальгетик**

Отсканируй  
меня!



-  **Оказывает мощное противоболевое и быстрое противовоспалительное действие**
-  **Высокий профиль кардиобезопасности\***
-  **Низкий риск лекарственных взаимодействий**
-  **Возможно длительное применение (до 18 месяцев)**

 **Asfarma**

\*«Нестероидные противовоспалительные препараты и риск сердечной недостаточности»  
П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов, Д. Т. Чилова, А.Ю. Казаков.

