

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК: ОБЗОР

© Сулейманова С.В., Абакаров М.Г.

Дагестанский государственный медицинский университет (ДГМУ)

Россия, 367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, площадь им. Ленина, д. 1

Цель – обобщение результатов клинических исследований безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов, в которых представлены сведения о механизмах развития нежелательных реакций, сопровождающихся повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений.

Материалы и методы. Проведен обзор литературы базы данных PubMed, отображающей связь риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, артериальной гипертензии, нарушений сердечного ритма, хронической сердечной недостаточности, а также риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений: инфаркта миокарда и инсульта с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Результаты. НПВП – одна из самых часто назначаемых групп лекарственных средств и сопряжена с развитием нежелательных реакций, в том числе тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, что является актуальным для повышения безопасности терапии. Влияние НПВП на сердечно-сосудистую систему опосредовано через тромбоксан A₂, простаглицин (PGI₂) и простаиноиды, образующиеся под воздействием циклооксигеназ 1 и 2 (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) соответственно. Тромбоксан A₂ обладает мощным сосудосуживающим и проагрегантными эффектами, PGI₂ и простаглицины (PGE₂) – противоположным действием. Применение НПВП может вызвать нарушение баланса между ними, повышая риск сердечно-сосудистых заболеваний. Прием НПВП приводит к нарушениям в виде снижения натрийуреза, гиперкалиемии, увеличению объема циркулирующей крови, что может вызвать нарушение сердечного ритма, развитие инфаркта миокарда, инсульта и хронической сердечной недостаточности. Анализ клинических исследований показал, что все НПВП повышают сердечно-сосудистые риски (ССР) в зависимости от дозы, возраста, длительности приема, сопутствующих заболеваний и селективности. Из результатов рассмотренных исследований можно выделить, что относительно наибольшую безопасность в отношении развития ССР продемонстрировали целекоксиб и напроксен, наименьшую – диклофенак, эторикоксиб, индометацин, кеторолак и промежуточную – ибупрофен.

Заключение. Назначение НПВП пациентам с патологией сердечно-сосудистой системы требует тщательного учета показаний и противопоказаний, мониторинга развития нежелательных реакций, выбора конкретного препарата и/или режима дозирования.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; ингибиторы циклооксигеназы; сердечно-сосудистый риск; нежелательные реакции; хроническая сердечная недостаточность; артериальная гипертензия; фибрилляция предсердий; инфаркт миокарда; инсульт.

Сулейманова Саида Владимировна – ассистент кафедры клинической фармакологии, ДГМУ, г. Махачкала. ORCID iD: 0009-0009-3901-8578. E-mail: suleimanova.saida2015@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Абакаров Магомед Гаджиевич – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой клинической фармакологии, ДГМУ, г. Махачкала. ORCID iD: 0009-0006-6397-4584 E-mail: avicenna61@mail.ru

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одной из наиболее широко применяемых групп лекарственных средств, что связано с их эффективностью при лечении широкого спектра заболеваний и доступностью. Препараты этой группы могут использоваться пациентами для самолечения, нередко без учета противопоказаний, побочного действия и возможных лекарственных взаимодействий [1, 2].

Результаты клинических исследований и метаанализов убедительно показывают, что применение практически всех НПВП, в том числе и современных селективных ингибиторов циклооксигеназы, приводит к повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и увеличению сердечно-сосудистых рисков (ССР), хотя кардиотоксический потенциал

разных препаратов отличается и зависит от дозы [1, 3]. Так, напроксен и ибупрофен в низких дозах имеют меньший риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) по сравнению с другими НПВП [4], тогда как рофекоксиб в дозе 25 мг, по данным многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования APPROVe (The Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx), в котором участвовали 2587 пациентов, достоверно увеличивал ССР (отношение рисков (ОР) 1,92; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,19-3,11), что стало поводом для прекращения исследования и последующего изъятия рофекоксиба с фармацевтического рынка [5, 6].

В связи с этим актуальным является проведение обзора данных литературы о влиянии НПВП на риск развития ССЗ и серьезных ССО и

об основных механизмах развития нежелательных реакций (НР) со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) при применении препаратов этой группы. Систематизация такой информации позволит врачам проводить оценку ССР у пациентов с имеющимися заболеваниями сердца и сосудов и без них при необходимости назначения НПВП, оптимизировать выбор препарата и схему его дозирования.

Цель работы – обобщение результатов клинических исследований безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов, в которых представлены сведения о механизмах развития нежелательных реакций, сопровождающихся повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск информации проводили в базе данных PubMed по ключевым словам на русском и английском языках: «селективные ЦОГ-2», «неселективные НПВП», «сердечно-сосудистый риск», «инфаркт миокарда», «артериальная гипертензия», «сердечная недостаточность», «фибрилляция предсердий», «инсульт». Критерии включения публикаций в обзор: клинические исследования, наличие рандомизации пациентов и группы контроля, проспективные и ретроспективные, когортные, исследования типа «случай–контроль», систематические обзоры и метаанализы. Критерии исключения: исследования любого другого дизайна, клинические случаи, доклинические исследования на животных. 18 исследований соответствовали критериям отбора и были продемонстрированы в данном обзоре. Глубина поиска составила 10 лет. В обзор были включены также более ранние публикации, если в них были описаны механизмы развития НР.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Механизмы влияния НПВП на сердечно-сосудистую систему

В норме под воздействием фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) из арахидоновой кислоты образуются тромбоксан A₂ (TA₂) и простаглицин (PGI₂). Активность ЦОГ-1 приводит к образованию TA₂ в эндотелии сосудов и активированных тромбоцитах. Под воздействием НПВП даже в небольших дозах происходит ингибирование активности фермента и нарушение образования TA₂, обладающего мощным сосудосуживающим и стимулирующим агрегацию тром-

боцитов действием. В отличие от TA₂ PGI₂ оказывает противоположное действие на тромбоциты и сосудистый кровоток [7, 8].

При патологических состояниях, таких как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) или хроническая сердечная недостаточность (ХСН), увеличивается синтез фермента ЦОГ-2 как в корковом, так и в мозговом веществе почек [9]. Известно, что блокада ЦОГ-2 приводит к снижению синтеза простагландина (PGE₂), который играет важную роль в опосредованном эндотелием тонусе сосудов и демонстрирует гипотензивный эффект, за счет стимуляции рецепторов EP₂ и EP₄, которые подавляют проникновение Ca²⁺ в клетку, а также снижает действия ангиотензина II, в частности, вазоконстрикцию и реабсорбцию ионов натрия [10, 11].

Активность изоферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2, имеющих ключевую роль в поддержании баланса между TxA₂ и PGI₂, так и во влиянии на продукцию PGE₂ при патологических состояниях, является мишенью для НПВП. Разная селективность НПВП по отношению к ЦОГ-1 и ЦОГ-2 выражается в разном снижении эффектов PGE₂ и PGI₂ (антитромботического и сосудорасширяющего) и TxA₂ (проагрегантного и сосудосуживающего): препараты, подавляющие ЦОГ-2 за счет ингибирования синтеза PGI₂ и PGE₂ клетками сосудистого эндотелия, не оказывают влияния на синтез TxA₂ тромбоцитами, который контролируется ЦОГ-1. Нарушение баланса TxA₂, PGI₂ и PGE₂ может приводить к усиленной активации, агрегации и адгезии тромбоцитов, способствуя развитию тромбоза, атеросклероза, ХСН, аритмии и других ССО [11–13].

В этом контексте обсуждается и другой механизм повышения ССР и возникновения ССО при применении НПВП – индукция апоптоза различных клеток, включая кардиомиоциты и клетки сосудистого эндотелия и увеличение выработки активных форм кислорода за счет изменения специфических клеточных сигнальных путей [14]. НПВП могут вызывать активацию митохондриального окислительного стресса – цитопатологического состояния, характеризующегося серьезным повреждением митохондрий вследствие активации вредных окислительно-активных цепных реакций, за которыми следует тяжелый биоэнергетический кризис и, в конечном итоге, гибель клеток [15].

Как неселективные НПВП, так и селективные ингибиторы ЦОГ-2 могут повышать активность антидиуретического гормона, нарушая выведение свободной воды и натрия [9]. Задержка натрия на фоне применения НПВП с образованием или усилением выраженности отеков и

развитием резистентности к диуретикам [9, 16, 17] особенно опасна для пациентов с АГ и ХСН.

Гиперкалиемия, вызываемая приемом НПВП, может быть результатом снижения секреции ренина и альдостерона за счет уменьшения выработки PGI₂ и чувствительности к ангиотензину II в коре надпочечников. [18]. Гиперкалиемия также может быть результатом нефротоксичности НПВП и потенцироваться одновременным приемом препаратов, способствующих повышению уровня калия в плазме крови (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецептора ангиотензина II (БРАП), прямые ингибиторы ренина и калийсберегающие диуретики) [26].

НПВП и артериальная гипертензия

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП могут вызывать повышение артериального давления (АД) как у нормотензивных, так и у гипертензивных пациентов [19, 20]. По некоторым оценкам степень повышения АД, связанная с приемом НПВП, составляет около 1-2 мм рт. ст. у нормотензивных пациентов и может достигать 14 мм рт. ст. у пациентов с АГ [21, 22]. НПВП могут снижать эффективность лечения антигипертензивными препаратами у пациентов с АГ благодаря механизмам, связанным с ингибированием образования PGI₂ [21-23].

Повышению уровня систолического АД (САД) может способствовать снижение натрийуреза и увеличение объема циркулирующей крови, усиление резистентности сосудов почек, снижение почечного кровотока и клубочковой фильтрации [24]. Негативное воздействие на АД связано с влиянием на ЦОГ-2, а значит, прогипертензивное действие будут оказывать и селективные, и неселективные НПВП [24-26].

Различные НПВП в разной степени повышают АД. Так, в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) проводили сравнение влияния на суточную динамику АД целекоксиба (100-200 мг 2 раза/сут.), ибупрофена (600-800 мг 3 раза/сут.) и напроксена (375-500 мг 2 раза/сут.) у 444 пациентов с остеоартритом и ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) или повышенным риском ее развития [18]. Изменение среднего 24-часового САД у пациентов, получавших целекоксиб, ибупрофен и напроксен, составило 0,3 (95% ДИ: 2,25, 1,74), 3,7 (95% ДИ: 1,72-5,58) и 1,6 мм

рт. ст. (95% ДИ: 0,40-3,57) соответственно. Доля пациентов с нормальным исходным АД, у которых развилась АГ (среднее 24-часовое систолическое АД ≥ 130 и/или диастолическое АД ≥ 80 мм рт. ст.), составила 23,2% для ибупрофена, 19,0% для напроксена и 10,3% для целекоксиба (отношение шансов (ОШ): 0,39; уровень значимости $p=0,004$ и ОШ: 0,49, $p=0,03$ по сравнению с ибупрофеном и напроксеном соответственно). На основании полученных результатов авторы пришли к выводу, что применение неселективного НПВП ибупрофена по сравнению с селективным ингибитором ЦОГ-2 целекоксибом и неселективным напроксеном было связано со значительным повышением САД и более высокой частотой развития, впервые возникшей АГ [26].

Связь применения НПВП с риском подъема АД у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом была подтверждена в проспективном когортном исследовании с участием 1282 пациентов [27]. Исходно не имели АГ 628 пациентов, из них 200 применяли НПВП постоянно, остальные 428 – нерегулярно в низких дозах или не использовали препараты этой группы. По окончании периода наблюдения (медиана 7 лет, межквартильный размах 5,2 г) АГ развилась у 129 пациентов. Было показано, что непрерывное применение НПВП связано с увеличением риска развития АГ на 12% (ОР: 1,12; 95% ДИ: 1,04-1,20, $p=0,01$) по сравнению с нерегулярным использованием или его отсутствием [27].

Метаанализ 20 рандомизированных клинических исследований [28] продемонстрировал связь ССР с приемом НПВП при лечении артрита. В 8 исследованиях из 20 (общее число пациентов – 12601) изучали влияние 8 НПВП (эторикоксиб, напроксен, ибупрофен, рофекоксиб, набуметон, целекоксиб, амтолметин гуацил и диклофенак) в сравнении с плацебо на риск развития АГ. Применение ибупрофена было ассоциировано с наибольшей частотой развития АГ по сравнению с плацебо (ОШ: 3,24; 95% ДИ: 1,71-5,82), амтолметин гуацила – с наименьшей (ОШ: 0,25; 95% ДИ: 0,01-1,76) [28].

Применение: НПВП, таким образом, сопровождается ССР, особенно у пациентов с уже имеющимися заболеваниями ССС.

НПВС и нарушения сердечного ритма

Влияние ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 на развитие и рецидивы ФП изучено в различных исследованиях и имеет обширную доказательную базу [29-33]. Результаты исследования типа «случай–контроль», охватывающего данные 32602 пациентов с впервые установленным диагнозом фибрилляции или трепетания пред-

сердий и 325918 пациентов в группе контроля показало, что у лиц, принимающих как неселективные НПВП, так и селективные ингибиторы ЦОГ-2, риск первого эпизода ФП или трепетания предсердий был выше на 33% и 50% соответственно по сравнению с пациентами, которые не использовали препараты этой группы. Более высокий риск был выявлен у пожилых людей, у пациентов с хроническим заболеванием почек или ревматоидным артритом, особенно в период начала терапии ингибиторами ЦОГ-2 [29].

В ходе крупного когортного популяционно-го исследования, проведенного в Швеции, включающего 7 миллионов человек, рассматривалась связь ССР с приемом препаратов группы коксибов (целекоксиба и эторикоксиба) в средних суточных дозах 187 ± 213 и 39 ± 48 мг соответственно. Один из отслеживаемых исходов – развитие ФП. Анализ данных выявил повышенный риск возникновения ФП при приеме эторикоксиба (ОР: 1,353; 95% ДИ: 1,189-1,540; $p < 0,0001$), тогда как для целекоксиба значимых связей не наблюдалось (ОР: 0,936; 95% ДИ: 0,786–1,114; $p = 0,4543$) [34].

Результаты систематического обзора, в котором рассмотрены 4 исследования типа «случай–контроль» и 4 когортных исследования, включавшие в общей сложности данные 14806420 пациентов, показали, что риск развития ФП был выше у пациентов, применявших НПВП, по сравнению с пациентами, не принимавшими препараты этой группы: совокупный показатель ОР у пациентов, использовавших НПВП: 1,29 (95% ДИ: 1,19-1,39) [35]. Анализ подгрупп в исследовании выявил значительную связь между применением НПВП и ФП как в исследованиях типа «случай–контроль» (ОР: 1,37; 95% ДИ: 1,15-1,63), так и в когортных исследованиях (ОР: 1,22; 95% ДИ: 1,14-1,31). При проведении анализа данных по конкретным НПВП установлено, что совокупный показатель ОР возникновения ФП у пациентов, принимавших ибупрофен, составил 1,30 (95% ДИ: 1,22-1,39), напроксен – 1,44 (95% ДИ: 1,18-1,76), диклофенак – 1,37 (95% ДИ: 1,10-1,71). Полученные результаты указывают, что различные НПВП в разной степени повышают риск развития ФП, наименьший риск отмечен для ибупрофена [35].

Механизмы развития ФП при применении НПВП неясны. Были выдвинуты предположения что ингибирование ЦОГ-2 в почках может запускать каскад событий, включая задержку жидкости, повышение АД, повышение конечного диастолического давления, что в итоге приводит к возникновению ФП [36]. Нарушение реполяризации кардиомиоцитов, которое также сопряжено с развитием ФП, может способствовать гиперкалиемии, вызванной приемом

НПВП [37]. Некоторые НПВП могут ингибировать электрофизиологическую регуляцию натриевых каналов сердца и тем самым способствовать увеличению риска ФП [38].

НПВП и хроническая сердечная недостаточность

Применение неселективных и селективных НПВП может приводить к нарушению выведения натрия и воды, повышению сосудистого тонуса, нарушению функции почек, что способствует повышению риска развития ХСН [39]. НПВП и коксибы могут вызывать развитие новых случаев ХСН, усугублять застойные явления и способствовать повторной госпитализации пациентов с уже имеющейся патологией [40].

Результаты клинических исследований указывают на взаимосвязь развития ХСН с приемом НПВП. Так, в исследовании типа «случай–контроль» оценивали риск госпитализации по поводу ХСН при использовании 23 неселективных НПВП и 4 селективных ингибиторов ЦОГ-2. Было выявлено 92163 госпитализации по поводу ХСН, данные которых были сопоставлены с данными 8246403 пациентов группы контроля) [41]. Обнаружено, что применение любого НПВП в период 14 суток, предшествующих госпитализации, связано с повышением риска госпитализации по поводу ХСН на 19% (скорректированное ОШ: 1,19; 95% ДИ: 1,17-1,22) по сравнению с более ранним применением любого НПВП (в период от 15 до 183 суток до госпитализации). Риск госпитализации с ХСН увеличивался при приеме как неселективных, так и селективных НПВП: диклофенака, ибупрофена, индометацина, кеторолака, напроксена, нимесулида, пироксикама, эторикоксиба и рофекоксиба. Наименьший риск был отмечен для напроксена (ОШ: 1,16; 95% ДИ: 1,07-1,27), наибольший – для кеторолака (ОШ: 1,83; 95% ДИ: 1,66-2,02) [41]. Риск развития ХСН дозозависимо удваивался при применении диклофенака, эторикоксиба, индометацина, пироксикама и рофекоксиба в очень высоких дозах (≥ 2 эквивалентов суточной дозы), хотя некоторые доверительные интервалы были широкими. Использование индометацина и эторикоксиба даже в средних дозах (0,9-1,2 эквивалента суточной дозы) было связано с повышенным риском развития ХСН. В то же время не было получено подтверждение того, что целекоксиб в стандартных дозах повышал риск госпитализации с декомпенсацией хронической ХСН [41].

В реестровом исследовании Е.И. Тарловской и соавт., включавшем 336 пациентов, госпитализированных в связи с развитием ХСН, 18,75% принимали НПВП на амбулаторном этапе без

назначения врача и 49,2% из них продолжили прием НПВП в стационаре. У пациентов с ХСН, принимавших НПВП, чаще имела место анемия, был ниже уровень гематокрита и гемоглобина, особенно при приеме НПВП ≥ 1 раза/нед. Частота экстренных госпитализаций в связи с острой декомпенсацией ХСН в зависимости от приема НПВП достоверно не различалась [42].

Кратковременное применение НПВП было связано с повышенным риском госпитализации по поводу ХСН (ОШ: 1,43; 95% ДИ: 1,27-1,63), особенно у пациентов в возрасте ≥ 80 лет (ОШ: 1,78; 95% ДИ: 1,39-2,28), у пациентов с повышенным уровнем гликированного гемоглобина (ОШ: 1,68; 95% ДИ: 1,00-2,88) и у пациентов, ранее не применявших НПВП (ОШ: 2,71; 95% ДИ: 1,78-4,23) [39].

Результаты крупного метаанализа, оценивающего влияние на ССР селективных ингибиторов ЦОГ-2 и включающего 40 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с участием пациентов с остеоартритом, продемонстрировали, что применение ингибиторов ЦОГ-2 было связано со значительным повышением риска развития НР, связанных с приемом НПВП, по сравнению с плацебо (ОР: 1,26; 95% ДИ: 1,09-1,46, показатель гетерогенности $I^2=24\%$). Риск развития ХСН и отеков был повышен почти на 70% при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 по сравнению с плацебо (ОР: 1,68; 95% ДИ: 1,22-2,31, $I^2=0\%$). При исключении из анализа рофекоксиба уровень риска существенно не изменился для целекоксиба и эторикоксиба (ОР: 1,67; 95% ДИ: 1,21-2,29, $I^2=0\%$) [43].

Ретроспективное исследование, основанное на данных общенационального датского регистра [44], включало 331189 пациентов с СД 2 типа: 16% пациентов потребовалось назначение по крайней мере одного НПВП (ибупрофен 12,2%, диклофенак 3,3%, напроксен 0,9%, и целекоксиб 0,4%) в течение 1 года. За время наблюдения 23308 пациентов были госпитализированы с впервые выявленной ХСН. Связь госпитализации наблюдалась с 28-дневным приемом диклофенака и ибупрофена (ОШ: 1,48; 95% ДИ: 1,10-2,00 и ОШ: 1,46; 95% ДИ: 1,26-1,69 соответственно), в то время как для целекоксиба и напроксена не было получено статистически значимых результатов.

С патофизиологической точки зрения применение НПВП может противодействовать положительному эффекту блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (с применением ИАПФ или БРАП) на сосудистый тонус, сводя к минимуму влияние диуретиков на отечный синдром у пациентов с ХСН. В частности, ингибирование ЦОГ-2 в почках, по видимому, имеет большое значение в индукции

вазоконстрикции, антидиуреза и антинатриуреза как на животных моделях с ХСН, так и у людей [9].

Данные исследования показали, что НПВП и коксибы могут вызывать зависимое от дозы и возраста пациентов развитие новых случаев ХСН и увеличивать риск госпитализации с ХСН.

НПВП и инфаркт миокарда

Связь между применением НПВП и ССР была проанализирована в метаанализе [40], объединившем результаты 184 исследований (88367 участников) эффективности и безопасности коксибов (целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб и люмиракоксиб) по сравнению с плацебо и 113 исследований, в которых сравнивали коксибы с неселективными НПВП (диклофенак в 33 исследованиях, $n=61\,572$; ибупрофен в 22 исследованиях, $n=22\,225$; напроксен в 48 исследованиях, $n=48\,706$; другой НПВП в 14 исследованиях, $n=6192$). Основные рассматриваемые первичные исходы: сосудистые события (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или сосудистая смерть), коронарные события (нефатальный ИМ или коронарная смерть), инсульт, смертность, ХСН. Суточные дозы препаратов: диклофенак 150 мг, ибупрофен 2400 мг, напроксен 1000 мг, целекоксиб 100-800 мг, рофекоксиб 12,5-125 мг, люмиракоксиб 100-800 мг, эторикоксиб 5-120 мг.

Большая часть данных об основных сосудистых событиях была получена для стандартных доз коксибов (целекоксиб 400 мг, рофекоксиб 25 мг, люмиракоксиб 200 мг, эторикоксиб 60-90 мг). Показано, что по сравнению с плацебо риск основных сосудистых событий возрос примерно на треть при приеме коксибов (коэффициент распространенности (rate ratio, RR): 1,37; 95% ДИ: 1,14-1,66, $p=0,0009$) и диклофенака (RR: 1,41; 95% ДИ: 1,12-1,78, $p=0,0036$) в основном из-за увеличения количества серьезных коронарных событий при их применении (RR: 1,76; 95% ДИ: 1,31-2,37, $p=0,0001$ и RR: 1,70; 95% ДИ: 1,19-2,41, $p=0,0032$ соответственно). Прием ибупрофена также значительно увеличивал количество основных коронарных событий (RR: 2,22; 95% ДИ: 1,10-4,48, $p=0,0253$), но не основных сосудистых событий (RR: 1,44; 95% ДИ: 0,89-2,33). Напроксен существенно не увеличивал риск развития основных сосудистых событий (RR: 0,93; 95% ДИ: 0,69-1,27). Сосудистая смертность достоверно повышалась при приеме коксибов (RR: 1,58; 99% ДИ: 1,00-2,49, $p=0,0103$) и диклофенака (RR: 1,65; 95% ДИ: 0,95-2,85, $p=0,0187$), незначимо – ибупрофена (RR: 1,90; 95% ДИ: 0,56-6,41, $p=0,17$) и не увеличивалась при приеме напроксена (RR: 1,08; 95% ДИ: 0,48-2,47, $p=0,80$) [40].

В то же время, по данным общенационального популяционного перекрестного исследования пациентов с подагрой в возрасте ≥ 18 лет ($n=59\ 150$) в Дании [45], применение НПВП не было ассоциировано с повышением риска развития ССО, в том числе ИМ. Рассматривали влияние НПВП как в целом, так и конкретных препаратов (ибупрофен, напроксен, диклофенак). Использование НПВП в целом было связано со снижением риска сердечно-сосудистых событий на 12% (ОШ: 0,88; 95% ДИ: 0,85-0,91). Такое снижение наблюдалось при использовании ибупрофена (ОШ: 0,92; 95% ДИ: 0,88-0,97) и напроксена (ОШ: 0,85; ДИ: 0,74-0,97), но не диклофенака (ОШ=0,97, 95% ДИ: 0,90-1,05). Авторы пришли к выводу, что в целом использование НПВП у пациентов с подагрой не было связано с увеличением частоты ССО. Ибупрофен и напроксен имели лучшие профили в отношении ССР, чем диклофенак [45].

В другом исследовании типа «случай-контроль» (число участников $n=1125$) у пациентов с нефатальным ИМ показано отсутствие связи приема диклофенака или напроксена с развитием ИМ с подъемом ST (ОШ: 0,9; 95% ДИ: 0,4-1,9 и ОШ: 1,0; 95% ДИ: 0,6-1,7 соответственно), но продемонстрирована достоверная связь с развитием ИМ без подъема ST (ОШ: 2,8; 95% ДИ: 1,2-6,4 и ОШ: 0,4; 95% ДИ: 0,2-0,9 соответственно) [46].

В популяционном когортном исследовании с участием 35399 пациентов с подозрением на ИБС (у 28581 (81%) впоследствии не было выявлено ИБС, у 6818 (19%) диагностирована необструктивная ИБС) 6,4% пациентов принимали НПВП в период исследования, 8,2% принимали их ранее и 85% никогда не принимали препараты этой группы. НПВП были разделены на неселективные (ибупрофен, напроксен, кетопрофен, дексипрофен, пироксикам, толфенамовая кислота), старые ингибиторы ЦОГ-2 (диклофенак, этодолак, набуметон, мелоксикам) и новые ингибиторы ЦОГ-2 – коксибы (целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, парекоксиб, эторикоксиб). Полученные результаты свидетельствуют о том, что на фоне применения любых НПВП риск развития ИМ при отсутствии ИБС увеличивался на 33% (ОР: 1,33; 95% ДИ 1,06-1,68), при необструктивной ИБС – на 48% (ОР: 1,48; 95% ДИ 1,06-2,07). Частота развития ИМ при использовании неселективных НПВП повышалась в 1,28 раза (95% ДИ: 0,99-1,65), ингибиторов ЦОГ-2 – в 1,74 раза (95% ДИ: 1,01-3,03) по сравнению с пациентами, не принимавшими НПВП. Применение НПВП, таким образом, способствует повышению риска развития ИМ как у пациентов с ИБС, так и при ее отсутствии [47].

НПВП и инсульт

В исследовании типа «случай - контроль» (число пациентов $n=2888$, участники контроля $n=20000$) показано, что повышенный риск развития нефатального ИИ был обнаружен при применении диклофенака (ОР=1,53; 95% ДИ: 1,19-1,97), особенно при использовании высоких доз (ОР = 1,62; 95% ДИ, 1,06-2,46), в течение длительного периода (> 365 дней; ОР = 2,39; 95% ДИ: 1,52-3,76) и у пациентов с высоким фоновым риском ССЗ (с историей атеротромботического заболевания или СД) (ОР=1,78; 95% ДИ: 1,23-2,58), а также при применении ацеклофенака в высоких дозах (ОР=1,67; 95% ДИ: 1,05-2,67), при длительном лечении (ОР=2,00; 95% ДИ: 1,14-3,53) и у пациентов со средним риском ССЗ (без записей об атеротромботическом заболевании или СД, но с одним из факторов риска ССЗ: АГ, дислипидемия, курение и почечная недостаточность) (ОР=2,33; 95% ДИ: 1,40-3,87). Не было обнаружено никакой связи с ибупрофеном (ОР=0,94; 95% ДИ: 0,76-1,17) или напроксеном (ОР=0,68; ДИ: 0,36-1,29) [48].

Метаанализ, включавший 10 исследований (7 исследований «случай-контроль» и 3 когортных исследования) с 1489120 участниками, продемонстрировал, что использование НПВП, в целом, было связано с незначительным риском геморрагического инсульта RR 1,09 (95%ДИ: 0,98-1,22). Но анализ отдельных НПВП (диклофенак, ибупрофен, индометацин, мелоксикам, напроксен, пироксикам, целекоксиб и рофекоксиб) продемонстрировал небольшое повышение риска при использовании ибупрофена, мелоксикама, индометацина, напроксена и диклофенака, но статистически значимые результаты наблюдались только у диклофенака (RR 1,27; 95% ДИ: 1,02-1,59) и мелоксикама (RR 1,27; 95% ДИ: 1,08-1,50). Оценка риска для пользователей рофекоксиба была выше, но статистически незначимой (RR 1,35; 95% ДИ: 0,88-2,06) [49].

Мультицентровое европейское исследование включало 4593778 пользователей НПВП. Из них рассматривались 49170 случаев ИИ сопоставимо с 49118 участниками контрольной группы. Исследование показало, что использование как коксибов (ОШ 1,08, 95% ДИ: 1,02-1,15), так и неселективных НПВП (ОШ 1,16, 95% ДИ: 1,12-1,19) было связано с повышением риска развития ИИ. Среди отдельных НПВП наибольший риск был связан с текущим применением кеторолака (ОШ 1,46; 95% ДИ: 1,19-1,78), диклофенака (ОШ 1,26; 95% ДИ: 1,20-1,32), индометацина (ОШ 1,24; 95% ДИ: 1,02-1,51), ибупрофена (ОШ 1,15; 95% ДИ: 1,09-1,22), нимесулида (ОШ 1,14; 95% ДИ: 1,06-1,23), диклофенака с ми-

зопростолом (ОШ 1.14, 95% ДИ: 1.01-1.29) и пироксикам (ОШ 1.13, 95% ДИ: 1.01-1.27). Напроксен (ОШ 1.03; 95% ДИ: 0.91-1.16), мелоксикам (ОШ 0.96, 95% ДИ: 0.85-1.08) и кетопрофен (ОШ 0.94; 95% ДИ: 0.83-1.07) не показали повышение риска развития ИИ [50].

Исследование типа «случай–контроль» оценивало связь развития кардиоваскулярных и цереброваскулярных событий (КЦС) у пациентов на диализе с приемом неселективных и селективных НПВП. Период приема НПВП составил 1-30 дней, контрольный период развития событий – 61-90 и 91-120 дней. Количество участников $n=3433$ и группа контроля $n=6866$. У 693 пациентов наблюдался нефатальный ИМ, 1045 перенесли реваскуляризацию, 62 пациента перенесли аортокоронарное шунтирование и 1957 пациентов перенесли ИИ. Из 3433 случаев 54,3% подвергались воздействию НПВП в период наблюдения. При приеме всех видов НПВП отмечалось значительное увеличение частоты КЦС (скорректированные ОШ (сОШ) 1,37; 95% ДИ: 1,26-1,50) и смертности (сОШ 1,29; 95% ДИ: 1,22-1,36). Риск развития КЦС был значительно повышен у пациентов, принимавших неселективные НПВП (сОШ 1,39; 95% ДИ: 1,28-1,52), в сравнении с селективными ингибиторами ЦОГ-2. Отдельные неселективные НПВП: пироксикам (сОШ 1,66; 95% ДИ: 1,17-2,36), диклофенак (сОШ 1,54; 95% ДИ: 1,35-1,77), талнифлумат (сОШ 1,48; 95% ДИ: 1,18-1,86), декс-ибупрофен (сОШ 1,45; 95% ДИ: 1,15-1,83) и ацеклофенак (сОШ 1,32; 95% ДИ: 1,11-1,56) показали значительное увеличение риска КЦС. Однако риск КЦС и смертности не увеличивался в зависимости от дозы НПВП [51].

Врачам следует проявлять особую осторожность при назначении НПВП, учитывая связь с сердечно-сосудистыми исходами и смертностью, которая может возникнуть независимо от дозы и продолжительности воздействия.

Таким образом, изучение НР в связи с применением в клинической практике НПВП выявило целый ряд нежелательных событий, связанных с повышением ССР и ССО, в частности, с развитием АГ, ХСН, ФП, ИМ и инсульта. Этот риск варьирует в зависимости от препаратов и дозы, но оценка величины риска требует дополнительных клинических исследований, в том числе с учетом возможных лекарственных взаимодействий, что осталось за рамками настоящей работы.

В основе ССР лежит разностороннее влияние НПВП на ССС: смещение баланса между TA2 и PGI2, а также влияние на продукцию PGE2 при патологических состояниях приводит к проагрегантному и вазоконстрикторному эффектам; изменение электролитного и водного

баланса, что проявляется в развитии гиперкалиемии, гипернатриемии и отеков, влияние на электрофизиологическую регуляцию натриевых каналов сердца, усиление резистентности сосудов почек, снижение почечного кровотока и клубочковой фильтрации.

Исходя из результатов рассмотренных исследований можно выделить НПВП с наибольшим, наименьшим и средним ССР.

Так в отношении АГ наибольшим риском обладает ибупрофен, он повышает САД и чаще приводит к выявлению впервые возникшей АГ, причем риск прерывистого приема ниже по сравнению с постоянным приемом. Амтолметина гуацил, целекоксиб и напроксен показали наименьший риск развития АГ, а эторикоксиб, набуметон и диклофенак – средний.

Результаты исследования развития ФП показали, что у лиц, принимающих как неселективные НПВП, так и селективные ингибиторы ЦОГ-2, риск первого эпизода ФП или трепетания предсердий был выше на 33% и 50% соответственно по сравнению с пациентами, которые не принимали препараты этой группы. Имеются данные, что различные НПВП по-разному повышают риск развития ФП, эторикоксиб показал худший результат в отношении риска развития ФП, напроксен и диклофенак – средний и целекоксиб и ибупрофен – хороший.

НПВП и коксибы могут вызывать зависимое от дозы и возраста пациентов развитие новых случаев ХСН. Риск госпитализации с ХСН увеличился при приеме 7 традиционных НПВП (диклофенак, ибупрофен, индометацин, кеторолак, напроксен, нимесулид и пироксикам) и 2-х ингибиторов ЦОГ-2 (эторикоксиб и рофекоксиб). Наименьший риск развития ХСН был отмечен для напроксена и целекоксиба, наибольший – для кеторолака, индометацина, эторикоксиба и диклофенака.

Риски развития ИМ были сопряжены с дозировкой НПВП, продолжительностью применения и селективностью. Высокие дозы диклофенака и ибупрофена сопоставимы с коксибами по рискам развития ИМ, тогда как высокие дозы напроксена связаны с меньшим сосудистым риском, чем другие НПВП. Исследование показало, что риск ИМ, в целом, увеличивался при приеме коксибов и диклофенака, наилучший результат показал напроксен и средний – ибупрофен.

Как показали исследования, риск развития инсульта был высоким при приеме НПВП в целом. И в частности усиливался и был связан с приемом высоких доз, длительным периодом использования НПВП, а также было показано, что риск развития инсульта увеличивается при наличии сопутствующих заболеваний, таких как

СД, заболевание почек, дислипидемия и т.д. Риск развития инсульта в наибольшей степени увеличивали такие НПВП, как диклофенак, ацеклофенак, индометацин, кеторолак, в наименьшей – мелоксикам, напроксен и кетопрофен и средний результат показал ибупрофен.

Таким образом, проведенный анализ клинических исследований позволяет сделать вывод, что все НПВП повышают риски ССО в зависимости от дозы, возраста, длительности приема, сопутствующих заболеваний и селективности, что ухудшает прогноз для ССР у пациентов различных групп и для различных препаратов. В целом, в большинстве рассмотренных исследований целекоксиб и напроксен продемонстрировали способность в меньшей степени увеличивать ССР и развитие ССО, диклофенак, эторикоксиб, индометацин и кеторолак – наибольшую и ибупрофен – промежуточную, но стоит отметить, что такая градация НПВП носит относительный обобщенный характер и зависит от типа ССР. Полученные данные соответствуют клиническим рекомендациям по рациональному использованию НПВП [52].

Поэтому при назначении любого НПВП у пациента с ССР необходимы тщательная оценка показаний и противопоказаний к применению, мониторинг НР, при необходимости корректировать дозы и учитывать длительность терапии НПВП.

Учитывая проанализированные данные, необходимо дальнейшее изучение влияния НПВП на ССР, в том числе с учетом неизбежного взаимодействия этой группы ЛС с препаратами для лечения ССЗ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Сулейманова С.В. – концепция работы, анализ и обобщение данных литературы, написание текста рукописи, формулировка выводов; Абакаров М.Г. – концепция работы, редактирование текста, участие в формулировке выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Varga Z., Sabzwari S.R.A., Vargova V. Cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an under-recognized public health issue. *Cureus*. 2017;8(4):e1144. DOI: 10.7759/cureus.1144.
2. Franceschi M., Scarcelli C., Niro V., Seripa D., Pazienza A.M., Pepe G., Colusso A.M., Pacilli L., et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: A prospective study of 1756 patients. *Drug Saf*. 2008;31(6): 545–556. DOI: 10.2165/00002018-200831060-00009.
3. Singh B.K., Haque S.E., Pillai K.K. Assessment of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(2):143–156. DOI: 10.1517/17425255.2014.856881.
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.
5. Blobaum A.L., Marnett L.J. Structural and functional basis of cyclooxygenase. *J. Med. Chem.* 2007;50(7):1425–1450. DOI: 10.1021/jm0613166.
6. Baron J.A., Sandler R.S., Bresalier R.S., Lanus A., Morton D.G., Riddell R., Iverson E.R., Demets D.L. Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. *Lancet*. 2008;15;372(9651):1756–1764. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61490-7.
7. Murata T., Ushikubi F., Matsuoka T., Hirata M., Yamasaki A., Sugimoto Y., Ichikawa A., Aze Y., et al. Altered pain perception and inflammatory response in mice lacking prostacyclin receptor. *Nature*. 1997;14;388(6643):678–682. DOI: 10.1038/41780.
8. Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А., Аничков Д.А. Безопасность селективных нестероидных противовоспалительных препаратов: анализ данных последних лет. *Клиницист*. 2020;14(1–2):91–99 [Shostak N.A., Klimenko A.A., Demidova N.A., Anichkov D.A. Safety of selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: analysis of the last years data. *Klinicist*. 2020;14(1–2):91–99 (in Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-91-99. EDN: OQFTTR.
9. Hörl W.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;21;3(7):2291–2321. DOI: 10.3390/ph3072291.
10. Mitchell J.A., Kirkby N.S. Eicosanoids, prostacyclin and cyclooxygenase in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol*. 2019;176(8):1038–1050. DOI: 10.1111/bph.14167.
11. Cabassi A., Tedeschi S., Perlini S., Verzicco I., Volpi R., Gonzi G., Del Canale S. Non-steroidal anti-inflammatory drug effects on renal and cardiovascular function: from physiology to clinical practice. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2020;27(8):850–867. DOI: 10.1177/2047487319848105.
12. Narumiya S., FitzGerald G.A. Genetic and pharmacological analysis of prostanoid receptor function. *J Clin Invest*. 2001;108(1):25–30. DOI: 10.1172/JCI13455.
13. Fanelli A., Ghisi D., Aprile P.L., Lapi F. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: Latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf*. 2017;8(6):173–182. DOI: 10.1177/2042098617690485.
14. Ghosh R., Alajbegovic A., Gomes A.V. NSAIDs and cardiovascular diseases: Role of reactive oxygen species. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015: 5369. DOI: 10.1155/2015/536962.
15. Bindu S., Mazumder S., Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective. *Biochemical Pharmacology*. 2020;180:114147. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114147.

16. Klomjit N., Ungprasert P. Acute kidney injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Intern Med.* 2022;101:21–28. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.05.003.
17. Patrono C., Dunn M.J. The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int.* 1987;32(1):1–12. DOI: 10.1038/ki.1987.164.
18. Lafrance J.P., Miller D.R. Dispensed selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of moderate to severe hyperkalemia: A nested case-control study. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(1):82–89. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.02.328.
19. Каратеев А.Е. Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами: значение проблемы. *Современная ревматология.* 2018;12(2): 64–72 [Karateev A.E. Destabilized hypertension as a complication of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of the problem. *Sovremennaya revmatologiya.* 2018;12(2):64–72 (in Russ.)]. DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-64-72. EDN: XPPNNR.
20. Snowden S., Nelson R. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in hypertensive patients. *Cardiol Rev.* 2011;19(4):184–191. DOI: 10.1097/CRD.0b013e31821ddcf4.
21. Walker C., Biasucci L.M. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs revisited. *Postgrad Med.* 2018;130(1):55–71. DOI: 10.1080/00325481.2018.1412799.
22. Floor-Schreuder A., De Smet P.A., Buurma H., Kramers C., Tromp P.C., Belitser S.V., Bouvy M.L. NSAID-antihypertensive drug interactions: Which outpatients are at risk for a rise in systolic blood pressure? *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(1):91–99. DOI: 10.1177/2047487313505243.
23. Ishiguro C., Fujita T., Omori T., Fujii Y., Mayama T., Sato T. Assessing the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on antihypertensive drug therapy using post-marketing surveillance database. *J Epidemiol.* 2008;18(3):119–124. DOI: 10.2188/jea.je2007413.
24. Муратов К.М., Ших Е.В., Липидус Н.И., Сизова Ж.М. Артериальная гипертензия и нестероидные противовоспалительные препараты: тактика ведения пациентов с учетом взаимодействия лекарственных средств. *Медицинский совет.* 2021;(4):258–264 [Muratov K.M., Shih E.V., Lapidus N.I., Sizova Z.M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and arterial hypertension: drug interaction-adjusted management of patients. *Meditinskiy sovet.* 2021;(4):258–264 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-258-264. EDN: GLZBQR.
25. Mitchell J.A., Kirkby N.S. Eicosanoids, prostacyclin and cyclooxygenase in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol.* 2019;176(8):1038–1050. DOI: 10.1111/bph.14167.
26. Ruschitzka F., Borer J.S., Krum H., Flammer A.J., Yeomans N.D., Libby P., Lüscher T.F., Solomon D.H., et al. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: The PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. *Eur Heart J.* 2017;21;38(44):3282–3292. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx508.
27. Liew J.W., Ward M.M., Reveille J.D., Weisman M., Brown M.A., Lee M., Rahbar M., Heckbert S.R., et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and association with incident hypertension in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(11):1645–1652. DOI: 10.1002/acr.24070.
28. Wang K., Li X. Comparison of cardiorenal safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis: a network meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2022;10(24):1388. DOI: 10.21037/atm-22-6181.
29. Schmidt M., Christiansen C.F., Mehnert F., Rothman K.J., Sørensen H.T. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: Population based case-control study. *BMJ.* 2011;4:343:d3450. DOI: 10.1136/bmj.d3450.
30. Chao T.F., Liu C.J., Chen S.J., Wang K.L., Lin Y.J., Chang S.L., Lo L.W., Hu Y.F., et al. The association between the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and atrial fibrillation: A nationwide case-control study. *Int J Cardiol.* 2013;20;168(1):312–316. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.09.058.
31. Bäck M., Yin L., Ingelsson E. Cyclooxygenase-2 inhibitors and cardiovascular risk in a nation-wide cohort study after the withdrawal of rofecoxib. *Eur Heart J.* 2012;33(15):1928–1933. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr421.
32. Schjerning O.A., Fosbøl E.L., Pallisgaard J., Lindhardsen J., Hansen M.L., Køber L., Hansen P.R., Torp-Pedersen C., Gislason G.H. NSAIDs are associated with increased risk of atrial fibrillation in patients with prior myocardial infarction: A nationwide study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2015;33(15):1928–1933. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvv004.
33. Liu G., Yan Y.P., Zheng X.X., Xu Y.L., Lu J., Hui R.T., Huang X.H. Meta-analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014;15;114(10):1523–1529. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.08.015.
34. Bäck M., Yin L., Ingelsson E. Cyclooxygenase-2 inhibitors and cardiovascular risk in a nation-wide cohort study after the withdrawal of rofecoxib. *Eur Heart J.* 2012;33(15):1928–1933. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr421.
35. Chokesuwattanaskul R., Chiengthong K., Thongprayoon C., Lertjitbanjong P., Bathini T., Ungprasert P., Cato L.D., Mao M.A., Cheungpasitporn W. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and incidence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *QJM.* 2020;1;113(2):79–85. DOI: 10.1093/qjmed/hcz307.
36. Krijthe B.P., Heeringa J., Hofman A., Franco O.H., Stricker B.H. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of atrial fibrillation: A population-based follow-up study. *BMJ Open.* 2014;8;4(4):e004059. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004059.
37. Whelton A. Renal aspects of treatment with conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus cyclooxygenase-2 specific inhibitors. *Am J Med.* 2001;110:33–42S. DOI: 10.1016/s0002-9343(00)00699-9.
38. Xu Y., Li W., Han Y., Liu H., Zhang S., Yan J., Sun J., Liu Y., et al. Regulatory effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cardiac ion channels Nav1.5 and Kv11.1. *Chem Biol Interact.* 2021;1;338:109425. DOI: 10.1016/j.cbi.2021.109425.
39. Holt A., Strange J.E., Nouhravesh N., Nielsen S.K., Malik M.E., Schjerning A.M., Køber L., Torp-Pedersen C. et al. Heart failure following anti-inflammatory medications in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2023;18;81(15):1459–1470.

- DOI: 10.1016/j.jacc.2023.02.027.
40. Bhala N., Emberson J., Merhi A., Abramson S., Arber N., Baron J.A., Bombardier C., Cannon C., et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomized trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769–779. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
 41. Arfè A., Scotti L., Varas-Lorenzo C., Nicotra F., Zambon A., Kollhorst B., Schink T., Garbe E., et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016;28:354:i4857. DOI: 10.1136/bmj.i4857.
 42. Тарловская Е.И., Михайлова Ю.В. Хроническая сердечная недостаточность и частота приема нестероидных противовоспалительных средств: возможные риски по данным локального регистра. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3677 [Tarlovskaya E.I., Mihajlova Y.V. Chronic heart failure and the frequency of taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a register-based study on the possible risks. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3677 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-1-3677. EDN: DKMKXA.
 43. Curtis E., Fuggle N., Shaw S., Spooner L., Ntani G., Parsons C., Corp N., Honvo G., et al. Safety of cyclooxygenase-2 inhibitors in osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(1):25–44. DOI: 10.1007/s40266-019-00664-x.
 44. Holt A., Strange J., Nouhravesh N., Kinnberg N., Elmegaard M., Schjerning A., Køber L., et al. Heart failure following anti-inflammatory medications in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(15):1459–1470. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.02.027.
 45. Bech-Drewes A., Bonnesen K., Hauge E.M., Schmidt M. Cardiovascular safety of using non-steroidal anti-inflammatory drugs for gout: a Danish nationwide case-crossover study. *Rheumatol Int*. 2024;44(6):1061–1069. DOI: 10.1007/s00296-024-05584-7.
 46. Grimaldi-Bensouda L., Rossignol M., Danchin N., Steg P., Bessede G., Ovize M., Cottin Y., Autret-Leca E., et al. Risk of ST versus non-ST elevation myocardial infarction associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Multicenter Study Heart*. 2011;97(22):1834–1840. DOI: 10.1136/hrt.2011.222448.
 47. Gaster N., Pedersen L., Ehrenstein V., Böttcher M., Bøtker H.E., Sørensen H.T., Schmidt M. Cardiovascular risks associated with use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with non-obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;5;8(3):282–290. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvab082.
 48. García-Poza P., Abajo F.J., Gil M.J., Chacón A., Bryant V., García-Rodríguez L.A. Risk of ischemic stroke associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2015;13(5):708–718. DOI: 10.1111/jth.12855.
 49. Ungprasert P., Matteson E.L., Thongprayoon C. Nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Stroke*. 2016;47(2):356–364. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011678.
 50. Schink T., Kollhorst B., Lorenzo C.V., Arfè A., Herings R., Lucchi S., Romio S., Schade R., et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: a multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS One*. 2018;19;13(9):e0203362. DOI: 10.1371/journal.pone.0203362.
 51. Jo H.A., Kim D.K., Park S., Kim Y., Han S.S., Yang B.R., Choi S.H., Kim M.S., et al. Cardiovascular risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs in dialysis patients: a nationwide population-based study. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;26;36(5):909–917. DOI: 10.1093/ndt/gfz276.
 52. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П., Алексеева Л.И., Абузарова Г.Р. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1–29 [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., Martynov A.I., Yakhno N.N., Arutyunov G.P., Alekseeva L.I., Abuzarova G.R., et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1–29 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29. EDN: YNMORN.

Поступила в редакцию 29.08.2024

Подписана в печать 25.12.2024

Для цитирования: Сулейманова С.В., Абакаров М.Г. Нестероидные противовоспалительные препараты и сердечно-сосудистый риск: обзор. *Человек и его здоровье*. 2024;27(4):39–49. DOI: 10.21626/vestnik/2024-4/04. EDN: HTVHHK.

NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND CARDIOVASCULAR RISK: A REVIEW

© Suleimanova S.V., Abakarov M.G.

Dagestan State Medical University (DSMU)

1, Lenin Sq., Makhachkala, Republic of Dagestan, 367000, Russian Federation

Objective – to summarize the results of clinical studies on the safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, which provide information on the mechanisms of development of adverse reactions accompanied by an increased risk of developing cardiovascular diseases and complications.

Materials and methods. A literature review of the PubMed database was conducted, reflecting the connection between the risk of developing cardiovascular diseases, in particular, arterial hypertension, heart rhythm disturbances, chronic heart failure, as well as the risk of serious cardiovascular complications: myocardial infarction and stroke with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Results. NSAIDs are one of the most frequently prescribed groups of drugs and are associated with the development of adverse reactions, including severe complications from the cardiovascular system, which is relevant for improving the safety of therapy. The effect of NSAIDs on the cardiovascular system is mediated through thromboxane A₂, prostacyclin (PGI₂) and prostanoids formed under the influence of cyclooxygenases 1 and 2 (COX-1 and COX-2), respectively. Thromboxane A₂ has a powerful vasoconstrictor and proaggregant effects, PGI₂ and prostaglandin (PGE₂) have the opposite effect. The use of NSAIDs can cause an imbalance between them, increasing the risk of cardiovascular diseases. NSAIDs cause an increase in blood pressure due to mechanisms associated with inhibition of PGI₂, insignificant in normotensive patients and up to 14 mm Hg. in patients with arterial hypertension, and, in addition, reduce the effectiveness of antihypertensive drugs. Taking NSAIDs leads to disorders in the form of decreased natriuresis, hyperkalemia, an increase in the volume of circulating blood, which can cause heart rhythm disturbances, the development of myocardial infarction, stroke and chronic heart failure (to a greater extent - selective COX-2 inhibitors than non-selective NSAIDs).

Conclusion. Prescribing NSAIDs to patients with cardiovascular pathology requires careful consideration of indications and contraindications, monitoring the development of adverse reactions, and choosing a specific drug and/or dosage regimen.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; cyclooxygenase inhibitors; cardiovascular risk; adverse reactions; chronic heart failure; arterial hypertension; atrial fibrillation; myocardial infarction; stroke.

Suleimanova Saida V. – Assistant Lecturer at the Department of clinical pharmacology, DSMU, Makhachkala, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0009-3901-8578. E-mail: suleimanova.saida2015@yandex.ru (corresponding author)

Abakarov Magomed G. – Dr. Sci. (Med.), Associated Professor, Head of Department of clinical pharmacology, DSMU, Makhachkala, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0006-6397-4584. E-mail: avicenna61@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

AUTHORS CONTRIBUTION

Suleimanova Saida V. – conceptualised the study, drafted the manuscript, design of the manuscript, formulated the conclusions, analysis and generalization of literature data. Abakarov Magomed G. – conceptualised the study, editing of the text, participation in the formulation of conclusions, approval of the final version of the manuscript for publication.

Received 29.08.2024

Accepted 25.12.2024

For citation: Suleimanova S.V., Abakarov M.G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk: a review. *Humans and their health*. 2024;27(4):39–49. DOI: 10.21626/vestnik/2024-4/04. EDN: HTVHKK.