

ВОЗДЕЙСТВИЕ НПВС И СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ЦОГ-2 НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ. НОВЫЕ ФАКТЫ

Академик Ивашкин В.Т., д.м.н. Драпкина О.М., Ашихмин Я.И.

*Клиника пропедевтики внутренних заболеваний, гастроэнтерологии и гепатологии
им. В.Х. Василенко*

Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) появились на фармацевтическом рынке в 1999 году в США. На данный подкласс нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) возлагались надежды в отношении снижения нежелательного влияния на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), и они во многом были оправданы. Однако в ходе крупномасштабных рандомизированных гастроэнтерологических исследований селективных ингибиторов ЦОГ-2 было отмечено их побочное действие на сердечно-сосудистую систему. Соответственно, фокус в дискуссии относительно перспектив их применения в настоящее время сместился от вопросов гастропротекции к проблеме сердечно-сосудистого риска.

Впервые частота нежелательных сердечно-сосудистых эффектов ингибиторов ЦОГ-2 была оценена в исследовании VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) на примере рофекоксиба. Данное исследование задумывалось для того, чтобы доказать меньшую токсичность для ЖКТ ингибиторов ЦОГ-2 в сравнении с неселективными НПВС [1]. В то время как частота гастроэнтерологических осложнений на фоне рофекоксиба статистически достоверно снижалась более чем на 50 %, в группе принимавших его больных отмечался четырёхкратный рост частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) в сравнении с группой напроксена (рис. 1).

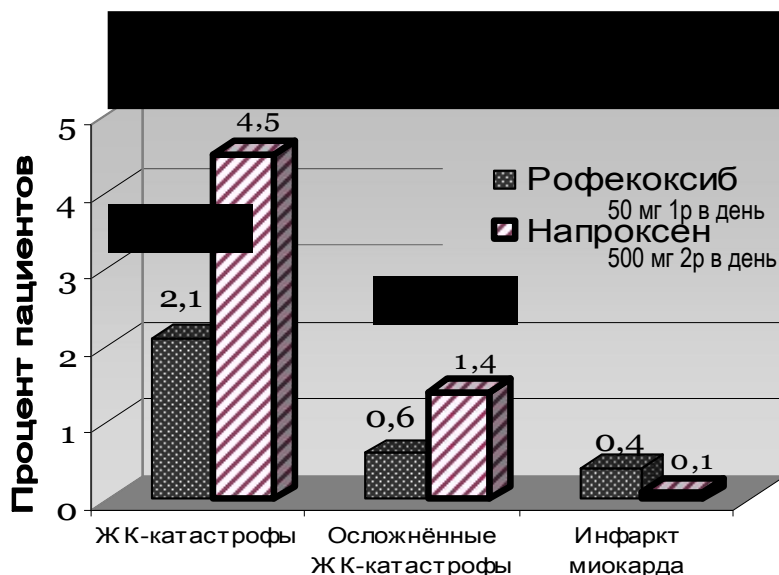


Рис. 1. Побочное действие ингибиторов ЦОГ-2 на сердечно-сосудистую систему было впервые показано в исследовании VIGOR, где на фоне приёма рофекоксиба уровень желудочно-кишечных осложнений снижался более чем на 50 %, но риск инфаркта миокарда возрастал в 4 раза по сравнению с пациентами, принимавшими напроксен (по [1]).

Утверждалось, что неселективный ингибитор ЦОГ напроксен оказывал в данном случае кардиопротективное действие как благодаря способности снижать продукцию тромбоксана на 95 % (ЦОГ-1-опосредованный эффект) и агрегацию тромбоцитов на 88 %, так и за счёт возможности поддерживать данный эффект на протяжении всего интервала между его приёмами. Несмотря на то, что эпидемиологические исследования кардиопротективных эффектов напроксена давали различные результаты [2, 3], на сегодняшний день имеются все основания полагать, что напроксен в действительности обладает слабыми антитромбоцитарным и кардиопротективным эффектами [4].

Дискуссия относительно того, чем объясняются различия в количестве ИМ – повышением риска ИМ на фоне рофекоксиба или его снижением при приёме напроксена, не была закрыта после проведения исследования VIGOR, что обуславливалось во многом отсутствием в его дизайне группы плацебо.

Очевидно, что в любом исследовании, включающем достаточно много пожилых пациентов, будет показана достаточно большая частота развития ИМ, не связанная с побочными эффектами испытываемых лекарственных средств. Только в 2004 году были получены чёткие свидетельства увеличения риска ИМ, ассоциированного с применением ингибиторов ЦОГ-2. И в очередной раз исследование гастроэнтерологической направленности дало ответ на актуальный кардиологический вопрос.

Проспективное плацебо-контролируемое исследование APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx) ставило своей целью оценить эффективность профилактики рофекоксибом формирования аденоматозных полипов толстой кишки [5]. Однако более важным наблюдением, полученным в ходе данного исследования, был статистически достоверный двукратный рост тромботических сердечно-сосудистых катастроф у пациентов, получавших рофекоксиб, в сравнении с группой плацебо. Это исследование предоставило окончательные доказательства связи приёма рофекоксиба с ростом риска ИМ, что явилось причиной изъятия производителем этого препарата с рынка. И ключевым вопросом стал следующий: присущи ли негативные кардиологические эффекты рофекоксиба лишь его молекуле или всему классу ингибиторов ЦОГ-2?

Результаты проспективных клинических исследований ингибиторов ЦОГ-2, осуществлённых в течение прошлого года, показали, что повышение сердечно-сосудистого риска является эффектом, присущим всему классу данных препаратов, включая вальдекоксиб, парекоксиб, целекоксиб и люмиракоксиб.

Исследование APC (Adenoma Prevention with Celecoxib Trial) было проведено с целью оценки способности целекоксиба снижать частоту возникновения аденоматозных полипов толстой кишки. Также как и в исследовании APPROVe, наиболее важным наблюдением, полученным в ходе данной работы, было обнаружение связи между приёмом целекоксиба в высокой дозе (400 мг 2 раза в день) и значительным ростом сердечно-сосудистых катастроф в сравнении с плацебо [6]. Другим важным выводом, сделанным по завершении APC, было обнаружение дозозависимого характера роста сердечно-сосудистого риска при применении целекоксиба. В то время как 800 мг целекоксиба в день значительно превышает дозы, в которых он применяется при артрите, такая дозировка может использоваться в гастроэнтерологической практике для фармакопрофилактики семейной формы аденоматозного полипоза толстой кишки.

Сердечно-сосудистые катастрофы также отмечались и при применении вальдекоксиба, вводимого внутривенно, и парекоксиба. У пациентов, перенёсших операцию аортокоронарного шунтирования, трёхдневная терапия вводимым внутривенно парекоксибом после десятидневного курса вальдекоксиба per os в течение 10 дней ассоциировалась со статистически значимым ростом сердечно-сосудистых катастроф к шестой неделе после хирургического вмешательства в сравнении с группой плацебо [7]. Исследование Nussmeier и соавт. было одной из критических работ, послуживших причиной отзыва с фармацевтического рынка вальдекоксиба, инициированного FDA в связи с неблагоприятным соотношением риск/польза при его применении.

В работе TARGET (Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial) исследовалась эффективность и безопасность ещё одного также отозванного впоследствии с рынка ингибитора ЦОГ-2 люмиракоксиба в сравнении с напроксеном и ибупрофеном [8]. Серьёзные осложнения на верхние отделы ЖКТ, которые являлись первичными конечными точками данного исследования, в действительности значительно реже встречались в группе люмиракоксиба. Однако частота клинически подтверждённых ИМ была в пять раз выше в группе люмиракоксиба, нежели в группе напроксена, среди не принимавших аспирин лиц [8] (рис. 2).

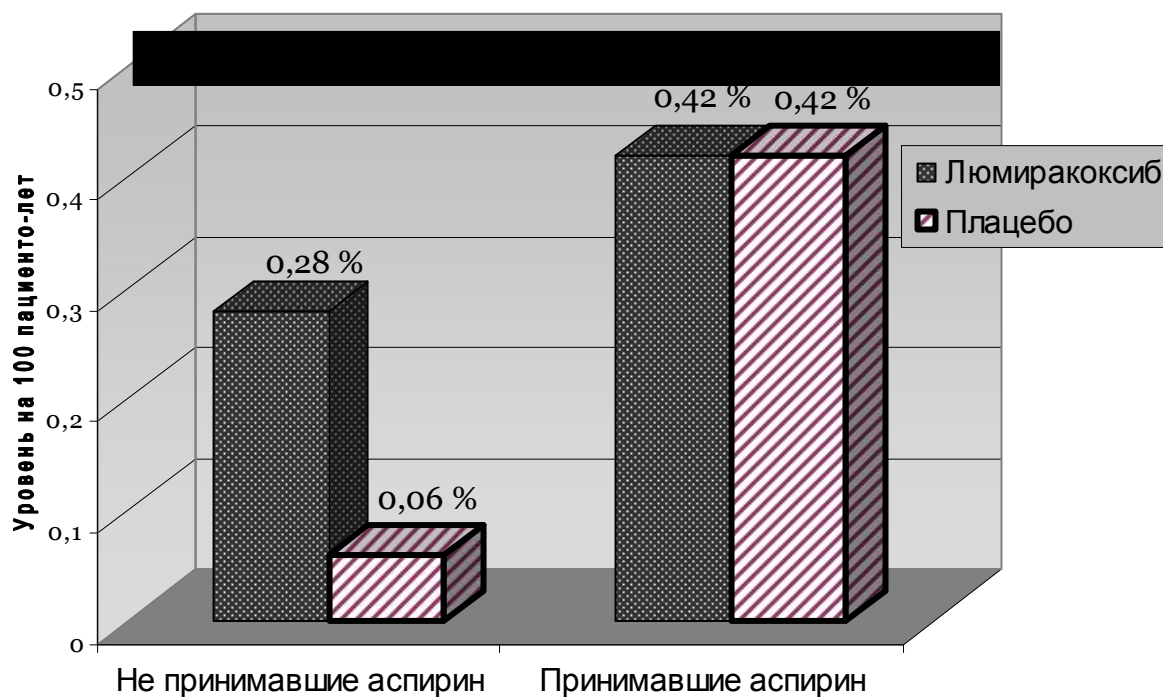


Рис. 2. Частота клинически доказанных ИМ в исследовании TARGET (по 8)

Таким образом, на сегодняшний день имеются очевидные доказательства роста сердечно-сосудистого риска на фоне приёма ингибиторов ЦОГ-2. И данные, полученные в исследованиях, находят теоретическое объяснение. Простациклин (простагландин I_2) – преобладающий продукт деятельности циклооксигеназы эндотелия, – ингибирует агрегацию тромбоцитов и опосредует вазодилатацию и пролиферацию *in vitro* гладких миоцитов. Основным «поставщиком» простациклина является именно ЦОГ-2. Сердечно-сосудистые эффекты простациклина противоположны действию тромбоксана A_2 , главного продукта тромбоцитарной ЦОГ-1, который индуцирует их агрегацию, а также вазоконстрикцию и ангиопролиферацию. Аспирин в высоких дозах и традиционные НПВС ингибируют как синтез простациклина, так и тромбоксана A_2 (рис. 3).

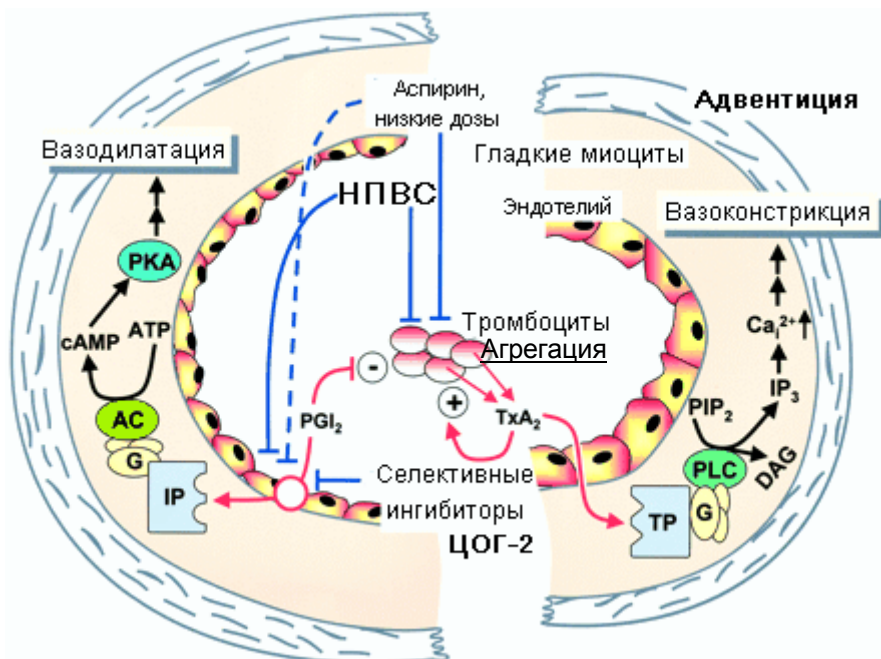


Рис. 3. Предполагаемые механизмы влияния НПВС, аспирина и селективных ингибиторов ЦОГ-2 на гемостаз и сосудистую стенку (по [9]).

PGI_2 = простагландин,
 TxA_2 = тромбоксан,
 IP_3 = инозитолтрифосфат,
 G = G-белок,
 PLC = фосфолипаза C,
 DAG = диацилглицерол,

AC = аденилатциклаза, PIP_2 = фосфатидилинозитолдифосфат, PKA = протеинкиназа A.

Преимущественно дезагрегантное действие аспирина, применяемого в малых дозах (50 – 325 мг в день), определяется тем, что пулы ингибированной им эндотелиальной ЦОГ-1 восстанавливаются посредством синтеза новых молекул этого фермента, в то время как в лишенных ядра тромбоцитах её ресинтез оказывается невозможным. К тому же аспирин подвергается пресистемной элиминации в печени, при этом эндотелий сосудов большого круга кровообращения оказывается частично защищённым от его действия, в отличие от тромбоцитов, постоянно проходящих по синусоидам печени. Таким образом, аспирин в малых дозах создаёт благоприятные условия для продолжения синтеза простагландина эндотелием на фоне ингибирования продукции тромбоксана A_2 тромбоцитами, что и обуславливает его антиагрегантное и кардиопротективное действие, убедительно показанное во многих крупных исследованиях и метаанализах.

Принципиально иная ситуация складывается в случае использования селективных ингибиторов ЦОГ-2, которые *не* влияют на синтез тромбоксана A_2 тромбоцитами, ввиду отсутствия в них ЦОГ-2. Механическое повреждение и напряжение сосудистой стенки ведёт в свою очередь к гиперэкспрессии генов ЦОГ-2. Таким образом, здесь мы имеем ингибирование синтеза простагландина при сохранённом или увеличенном синтезе тромбоксана A_2 , и это – один из механизмов развития эндотелиальной дисфункции и индукции атерогенеза. Пациенты, принимающих селективные ингибиторы ЦОГ-2, могут быть предрасположены к «взрывному» тромбообразованию в ответ на разрыв атеросклеротической бляшки. Чем выше собственный сердечно-сосудистый риск пациента, тем выше вероятность, что данный механизм реализуется в форме сердечно-сосудистой катастрофы.

Раскрытие феномена возрастания сердечно-сосудистого риска на фоне приёма ингибиторов ЦОГ-2 даёт основания полагать, что неселективные НПВС также могут его увеличивать. На сегодняшний день, риск сердечно-сосудистых катастроф на фоне приёма неселективных НПВС не подвергался критической оценке в крупных проспективных клинических исследованиях. Однако популяционные обсервационные исследования свидетельствуют о том, что неселективные НПВС, кроме напроксена, могут служить причиной умеренного повышения риска сердечно-сосудистых катастроф. Следовательно, переключение пациентов с ингибиторов ЦОГ-2 на неселективные НПВС (за исключением напроксена) может не только не привести к желаемому снижению сердечно-сосудистого риска, но и повысить риск осложнений на верхние отделы ЖКТ.

Следует обратить особое внимание на комбинацию различных НПВС с аспирином. Такое сочетание может приводить не только к увеличению частоты побочных эффектов на ЖКТ, но и снижать кардиопротективный потенциал аспирина. Конкурирование неселективных НПВС (в первую очередь, индометацина) с аспирином за сайт связывания на молекуле ЦОГ, возможно, является одним из путей развития аспиринорезистентности.

В дополнение к этому, при назначении НПВС кардиологическим больным следует учитывать возможное снижение на фоне их приёма эффективности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и диуретиков [10], что, в свою очередь, может также вести к росту сердечно-сосудистого риска.

Заключение. Не смотря на то, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 имеют преимущество перед неселективными НПВС в отношении побочного действия на ЖКТ, негативные эффекты на другие системы органов, в первую очередь на сердечно-сосудистую, нивелируют пользу от их применения. Данные проспективных исследований с высокой степенью доказательности свидетельствуют о повышении риска сердечно-сосудистых катастроф на фоне приёма селективных ингибиторов ЦОГ-2: инфаркта миокарда – в два раза, сердечно-сосудистой смерти – примерно в полтора раза. Следовательно, реализуя стратегию снижения гастроэнтерологического риска у кандидатов на терапию НПВС, непременно должна производиться общая оценка состояния здоровья пациента, учитывая не только риск осложнений на ЖКТ, но и на сердечно-сосудистую систему.

Список литературы.

1. Bombardier C, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. New Engl J Med 2000; 343 (21): 1520-8

2. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004; 109(17): 2068-73.
3. Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclooxygenase 2 selective and non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005; 365(9458): 475-81.
4. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet*. 2004;364:2021-2029.
5. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352(11): 1092-102.
6. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352(11): 1071-80.
7. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 352(11): 1081-91.
8. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9435): 675-84.
9. Hinz B. and Brune K. Cyclooxygenase-2. 10 Years Later. *Pharmacology* 2002. Vol. 300, Issue 2, 367-375
10. Zipes D., Braunwald E. et al. *Braunwald's Heart Disease*, 7e, 2005