

# КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Ассоциация ревматологов России  
Научное общество  
гастроэнтерологов России  
Российское межрегиональное  
общество по изучению боли

**А.Е. Каратеев,  
Н.Н. Яхно, Л.Б. Лазебник,  
М.Л. Кукушкин, В.Н. Дроздов,  
В.А. Исаков, Е.Л. Насонов**

---

---

## **ПРИМЕНЕНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

---

---

УДК 615.276(078)

ББК 52.81 Я7

П 76

А.Е. Каратеев, Н.Н. Яхно, Л.Б. Лазебник, М.Л. Кукушкин, В.Н. Дроздов, В.А. Исаков, Е.Л. Насонов.

**Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации.** — М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. — 168 с. — 1 ил.

В книге рассматриваются важнейшие вопросы клинического применения НПВП. Представлены основные положения, касающиеся использования НПВП в различных областях современной медицины. Большая часть работы посвящена наиболее частым осложнениям, возникающим на фоне приема этих препаратов, приведены эпидемиологические данные, факторы риска, методы эффективного лечения и профилактики. Несомненный интерес представляют разделы, в которых дана объективная характеристика всех НПВП, имеющихся на российском фармацевтическом рынке, а также алгоритм выбора конкретного препарата с учетом клинической ситуации и факторов риска развития побочных эффектов. Приведены наиболее важные первоисточники (исследования), на основании анализа которых формировались соответствующие выводы и рекомендации.

Книга адресована врачам самых разных специальностей — терапевтам, кардиологам, ревматологам, неврологам, хирургам, анестезиологам и др.

#### **Коллектив авторов:**

**Насонов Евгений Львович** — академик РАМН, профессор, директор НИИ ревматологии РАМН

**Яхно Николай Николаевич** — академик РАМН, профессор, директор клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, заведующий кафедрой нервных болезней ММА им. И.М. Сеченова

**Лазебник Леонид Борисович** — д.м.н., профессор, директор ЦНИИ гастроэнтерологии

**Кукушкин Михаил Львович** — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией боли ГУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

**Дроздов Владимир Николаевич** — д.м.н., профессор, заведующий отделом научных и клинико-диагностических методов исследования ЦНИИ гастроэнтерологии

**Исаков Василий Андреевич** — д.м.н., профессор, заведующий отделением гастроэнтерологии и гепатологии НИИ питания РАМН

**Каратеев Андрей Евгеньевич** — д.м.н., старший научный сотрудник НИИ ревматологии РАМН

- © Ассоциация ревматологов России
- © Научное общество гастроэнтерологов России
- © Российское межрегиональное общество по изучению боли
- © ООО «ИМА-ПРЕСС», 2009

ISBN 978-5-904356-04-0

# СОДЕРЖАНИЕ

---

<b>Введение</b> .....	5
<b>ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НПВП</b> .....	7
<b>МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НПВП</b> .....	7
<b>ЭФФЕКТИВНОСТЬ НПВП</b> .....	8
<i>НПВП при urgentном обезболивании и купировании лихорадки</i> .....	11
<i>НПВП в анестезиологической практике</i> .....	15
<i>НПВП в лечении заболеваний опорно-двигательной системы</i> .....	20
<b>БЕЗОПАСНОСТЬ НПВП</b> .....	27
<i>Поражение желудочно-кишечного тракта</i> .....	27
<i>НПВП-ассоциированное поражение пищевода</i> .....	27
<i>НПВП-гастропатия</i> .....	31
<i>Диспепсия, ассоциированная с приемом НПВП</i> .....	54
<i>Поражение кишечника (НПВП-энтеропатия)</i> .....	58
<i>Поражение печени, ассоциированное с приемом НПВП</i> .....	60
<i>Побочные эффекты НПВП со стороны сердечно-сосудистой системы</i> .....	63
<i>НПВП и артериальная гипертензия</i> .....	63
<i>Тромбоэмболические осложнения, связанные с применением НПВП</i> .....	66
<i>Применение НПВП и сердечная недостаточность</i> .....	84
<i>Поражение почек, ассоциированное с приемом НПВП</i> .....	86
<i>Применение НПВП и патология легких</i> .....	89
<i>Применение НПВП и репарация переломов</i> .....	89
<i>Применение НПВП и риск развития послеоперационного кровотечения</i> .....	89
<b>ЛОКАЛЬНЫЕ НПВП</b> .....	90
<b>ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НПВП С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ</b> .....	91
<b>ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ НПВП В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ</b> .....	91
<b>ОБОБЩЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НПВП, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА РОССИЙСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ</b> .....	94
<b>АЛГОРИТМ ВЫБОРА НПВП</b> .....	118
<b>РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОНТРОЛЮ ЗА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ ЭФФЕКТАМИ НПВП В ДИНАМИКЕ</b> .....	119
<b>ПРИМЕНЕНИЕ НПВП В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ</b> .....	121
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НПВП В ОНКОЛОГИИ</b> .....	123
<b>Литература</b> .....	126

## Уровни доказательности рекомендаций

- A** Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или данные 1 рандомизированного контролируемого клинического исследования
- B** Данные нерандомизированного контролируемого исследования или исследований с высоким уровнем дизайна, например когортных исследований
- C** Данные описательных исследований: исследования «случай — контроль», сравнительные, корреляционные или одномоментные
- D** Описание отдельных случаев, консенсус специалистов или заключения экспертных комитетов

## В в е д е н и е

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) представляют собой патогенетическое средство лечения острой и хронической боли, связанной с тканевым повреждением и воспалением [1]. Эта фармакологическая группа занимает уникальную позицию, поскольку боль — одно из основных и наиболее тягостных проявлений заболеваний, а ее купирование на протяжении всей истории человечества относили к числу первоочередных задач медицины. По современным представлениям боль не только вызывает страдания и ухудшает качество жизни больного, она выступает в роли фактора, серьезно влияющего на жизненный прогноз. Неадекватное обезболивание в послеоперационном периоде и после тяжелых травм существенно увеличивает риск развития таких жизнеугрожающих состояний, как респираторный дистресс-синдром, парез кишечника, кардиоваскулярные катастрофы [2—5]. Все большее внимание представителей многих медицинских специальностей и организаторов медицины привлекает глобальная проблема хронической боли, которая является важнейшей причиной потери трудоспособности и социальной активности в современной популяции и лечение которой ложится тяжким финансовым бременем на государство и общество. С хронической болью тесно связаны такие патологические состояния, как депрессия, нарушение сна, развитие и дестабилизация сердечно-сосудистых заболеваний [6—9].*

*Основными показаниями к назначению НПВП служат воспалительные процессы различного генеза, боль, лихорадка, профилактика тромбозов (низкие дозы аспирина). Эти препараты чрезвычайно широко используются в различных областях медицины — кардиологии, неврологии, онкологии и др. [10]. Ряд НПВП разрешен к применению в качестве безрецептурных лекарственных форм и незаменимым для купирования боли и лихорадки при различных патологических состояниях.*

*Особое значение проблема лечения хронической и рецидивирующей боли имеет при заболеваниях опорно-двигательного аппарата (ревматических болезнях, РЗ) [11—13]. Хотя для уменьшения боли используют и другие лекарственные средства (ЛС) — «простые» анальгетики (ацетаминофен), центральные анальгетики (трамадол), а также широкий*

спектр лекарственных препаратов, обладающих не прямой, а опосредованной анальгетической активностью [1, 14, 15], тем не менее именно НПВП относят к числу наиболее важных «симптоматических» ЛС, применяемых в ревматологии [16]. Это определяется характерным только для НПВП сочетанием противовоспалительных, анальгетических, жаропонижающих и антитромботических свойств, перекрывающих почти весь спектр основных симптомов, характерных для ревматических болезней.

По данным проведенного в Европе опроса, НПВП назначают 82% врачей общей практики и 84% ревматологов. Практически все (97%) врачи считали НПВП важными или очень важными препаратами для лечения больных с артритом [17].

Когда стала известна основная терапевтическая мишень НПВП — циклооксигеназа (ЦОГ)-2, а также основная причина развития нежелательных эффектов этих препаратов (блокада физиологической изоформы ЦОГ-1 и снижение синтеза «цитопротективных» простагландинов — ПГ), стало возможным создание новой, существенно более безопасной разновидности НПВП — селективных ингибиторов ЦОГ-2 [18—23] (селективных НПВП). Их появление существенно расширило возможности терапевтического применения НПВП, в частности для профилактики и лечения злокачественных новообразований [24], при нейродегенеративных заболеваниях [25] и для профилактики ретромбоза после стентирования коронарных артерий [26].

Благодаря широкому спектру показаний НПВП стали наиболее популярным классом лекарственных препаратов. Так, в США 70% людей старше 65 лет принимают эти препараты не реже 1 раза в неделю. По данным на 2001 г., в этой стране ежегодно выписывалось ~100 млн рецептов на НПВП, причем на их покупку была затрачена астрономическая сумма — более 5 млрд долларов [27]. В Дании (общая численность населения 4 614 800) за период с 1997 по 2005 г. НПВП были назначены 2 663 766 жителям, т.е. 57,8% [28]. В России (население составляет 141,7 млн жителей) за 2007 г., по данным сетевого источника <http://www.rmbc.ru>, было продано 105 845 050 упаковок различных НПВП и 11 513 944 упаковки «кардиологического» аспирина.

К сожалению, даже кратковременный прием небольших доз НПВП в ряде случаев может приводить к развитию серьезных нежелательных эффектов. С учетом масштаба использования данных препаратов становится понятным, что лекарственные осложнения, связанные с приемом НПВП, — это серьезная медицинская и социальная проблема, а разработка эффективных методов их коррекции и профилактики — актуальная и чрезвычайно важная задача.

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НПВП

Класс НПВП представлен примерно 20 различными по химической структуре препаратами: производные салициловой, индоловой, гетероарилуксусной, пропиононовой и энолиоковой кислот и др. Необходимо отметить, что строение молекулы НПВП не позволяет прогнозировать особенности клинической эффективности и токсичности того или иного ЛС [1, 14].

Все НПВП имеют ряд общих химических и фармакологических свойств (табл. 1). Условно НПВП подразделяют на «короткоживущие» ( $T_{1/2} < 6$  ч) и «длительноживущие» ( $T_{1/2} > 6$  ч). Однако четкой связи между показателем  $T_{1/2}$  НПВП в плазме и их клинической эффективностью при длительном приеме не прослеживается. Это связано с тем, что «короткоживущие» препараты накапливаются и длительно присутствуют в зоне воспаления, например в полости сустава.

### МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НПВП

Основной механизм фармакологического действия НПВП заключается в блокаде ЦОГ – фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в ПГ, простаглицлин (ПГ I) и тромбоксан (ТхА<sub>2</sub>) [18, 19]. Идентифицировано две изоформы ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Первая в различном количестве постоянно присутствует в большинстве тканей и относится к категории «структурных» ферментов, участвующих в регуляции гомеостаза.

Таблица 1. Общая характеристика НПВП, используемых в России

Препарат	$t_{max}$ , ч	$t_{1/2}$ , ч	Доза, мг	Длительность действия, ч	Высшая суточная доза, мг
Аспирин	1–2	2,5	500–1000	4–6	3000
Диклофенак	2	1–2	50–100	8–12	150
Ибупрофен	0,5–1,5	2–2,5	200–400	6–8	2400
Индометацин	1–2	4,5	25–100	6–12	200
Кетопрофен	0,5–2	1,5	50–100	6–12	200
Кеторолак	0,5–1	3,5	10–30	4–6	90
Лорноксикам	2	4	8–16	12	16
Мелоксикам*	5–6	20	7,5–15	24	15
Напроксен	1–2	15	250–1000	12	1250
Ацеклофенак	1,25–3	4	100–200	12	200
Нимесулид*	1–3	2,5	100–200	12	400
Пироксикам	2–4	53	10–20	24	20
Целекоксиб*	2–5	4–15	100–400	12–24	400

\*Относятся к селективным ингибиторам ЦОГ-2.

Вторая, напротив, в норме в большинстве тканей не обнаруживается, но ее уровень существенно увеличивается при развитии тканевого повреждения и воспаления. Ингибция ЦОГ-2 рассматривается как один из важных механизмов противовоспалительной и анальгетической активности НПВП, а ингибция ЦОГ-1 вызывает развитие побочных реакций. Поэтому токсичность неселективных НПВП (нНПВП) связывают с их низкой селективностью, т.е. способностью в равной степени подавлять активность обеих изоформ ЦОГ [22].

Обсуждаются дополнительные механизмы противовоспалительной и анальгетической активности НПВП, не связанные с ингибцией ЦОГ, к которым относят подавление функции нейтрофилов, взаимодействия лейкоцитов с эндотелием сосудов, ингибцию активации фактора транскрипции NF- $\kappa$ B (регулятор синтеза провоспалительных медиаторов), центральные антиноцицептивные или даже опиоидоподобные эффекты, регуляцию апоптоза [29,30]. Представление о том, что ЦОГ-2 является только «патологическим» ферментом, пересмотрено [31,32], поскольку доказана роль ЦОГ-2-зависимого синтеза ПГ в заживлении язв, «адаптивной цитопroteкции» клеток желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) к повреждающим факторам, в регуляции овуляции, функции почек, синтеза простагландина клетками эндотелия сосудов, репарации переломов костей скелета [33–37].

Механизмы, определяющие анальгетическую (и жаропонижающую) активность парацетамола, остаются недостаточно изученными. Парацетамол (как и НПВП) вызывает снижение концентрации метаболитов ПГ в моче, но не ингибирует синтез ПГ тромбоцитами и клетками слизистой оболочки (СО) желудка [38]. Полагают, что точкой приложения парацетамола может быть ЦОГ-3, которая преимущественно экспрессируется в клетках коры головного мозга и особенно чувствительна к парацетамолу, а также метамизолу и НПВП [39]. Слабая периферическая ЦОГ-ингибирующая активность позволяет объяснить, почему парацетамол, в отличие от НПВП, не обладает противовоспалительной активностью.

Классификация НПВП по селективности в отношении изоферментов ЦОГ отражена в табл. 2.

Таблица 2. Классификация НПВП по селективности в отношении ЦОГ

Группа препаратов	Препараты
Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2	нНПВП
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	сНПВП: «коксибы» (целекоксиб, вальдекоксиб*, эторикоксиб, лумиракоксиб*) другие (мелоксикам, нимесулид, набуметон*, этодолак*)
Селективные ингибиторы ЦОГ-1**	Аспирин в низких дозах

\*Не зарегистрированы в РФ.

\*\*Блокирует ЦОГ-1-зависимую агрегацию тромбоцитов, но не обладает противовоспалительной и анальгетической активностью.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ НПВП

На фармацевтическом рынке России представлены все основные лекарственные формы НПВП, что позволяет индивидуально подходить к назначению этих препаратов



в зависимости от клинической ситуации и состояния пациента (табл. 3). Единственная лекарственная форма НПВП, которая в настоящее время практически не используется, — это жевательная резинка, содержащая аспирин. Это оригинальное средство, ранее весьма популярное в США и странах Западной Европы, имело существенные недостатки — низкую биодоступность аспирина (в 2 раза ниже, чем у стандартных таблеток) и риск развития изъязвления СО полости рта [40–42].

Внутривенное введение НПВП позволяет достичь максимально быстрого облегчения боли. НПВП в виде внутривенных болюсов (в ряде случаев медленного капельного введения) применяют при невозможности использования иных фармакологических форм, а также в тех ситуациях, когда время достижения обезболивания имеет критическое значение [43,44]. Однако при внутривенном введении обезболивающий эффект менее продолжителен, чем при пероральном или внутримышечном введении НПВП.

Важнейшим способом введения НПВП при невозможности перорального приема являются внутримышечные инъекции [45]. Этот способ имеет определенные преимущества по скорости достижения обезболивающего действия по сравнению со стандартными таблетками, что было показано, в частности, для мелоксикама [46, 47]. Однако выраженность анальгетического эффекта через 1–2 ч после внутримышечной инъекции и перорального приема фактически не различается [48].

Следует отметить, что быстрорастворимые (рапидные) формы НПВП начинают действовать столь же быстро. Так, в исследовании, проведенном на добровольцах, лорноксикам в виде быстрорастворимых таблеток продемонстрировал показатели  $t_{\max}$   $C_{\max}$ , аналогичные внутримышечному введению [49]. В ходе клинических исследований быстродействие рапидных форм, сопоставимое с внутримышечным введением, было показано для ибупрофена, диклофенака  $K^+$  и кеторолака [50–53].

Длительное (более 1–2 дней) регулярное применение внутримышечных инъекций НПВП при возможности перорального приема и отсутствии серьезных нарушений функции кишечника (парез, синдром мальабсорбции и т.д.) нецелесообразно из-за травматичности и отсутствия клинических преимуществ перед пероральным приемом или ректальным введением.

Ректальные суппозитории используются при невозможности перорального приема лекарств и для уменьшения контактного раздражающего действия на СО верхних отделов ЖКТ. Имеются данные, что такой путь введения НПВП дает столь же быстрый анальгетический эффект, как и внутримышечное введение. Теоретически ректальный (как и парентеральный) путь введения позволяет избежать начального снижения концентрации препарата в крови из-за элиминации его значимого количества печенью (феномен «первого прохождения») [54–56]. Однако нет четких данных о явном преимуществе в отношении скорости наступления и выраженности терапевтического действия при использовании НПВП в виде свечей по сравнению с приемом внутрь.

Известно, что ректальное введение НПВП может приводить к тяжелым локальным осложнениям — клинически выраженному проктиту, изъязвлению СО прямой кишки и ректальному кровотечению [57–59].

В реальной клинической практике следует учитывать отношение пациентов к тому или иному пути введения НПВП. Так, в наблюдательном исследовании было зафиксировано, что взрослые пациенты при купировании острой боли отдавали большее предпочтение внутримышечным инъекциям диклофенака, чем ректальным суппозиториям [60].

Таблица 3. Достоинства и недостатки основных лекарственных форм НПВП

Лекарственная форма	Применение	Достоинства	Замечания
Обычные таблетки и капсулы	Кратковременное и длительное лечение острой и хронической боли, купирование лихорадки и гиперпирексии	Меньшая стоимость по сравнению с более технологичными формами	Могут оказывать контактное раздражающее действие на верхние отделы ЖКТ
Быстрорастворимые таблетки (рапид) и порошок (саше)	То же	Быстрое достижение анальгетического и антипиретического эффекта	Не снижают риск развития системных побочных эффектов
Сироп	То же	Быстрое достижение анальгетического и антипиретического эффекта; растворимая форма позволяет индивидуально дозировать препарат	Используются в педиатрической практике
Таблетки и капсулы с замедленным высвобождением (ретард)	Лечение хронической боли	Удобство применения (1–2 раза в день)	Не снижают риск развития системных побочных эффектов
Ректальные свечи	Кратковременное и длительное лечение острой и хронической боли, купирование лихорадки и гиперпирексии	Снижение риска развития диспепсии; возможность использования у больных, не способных глотать (бессознательное состояние, операции на верхних отделах ЖКТ)	Не снижают риск развития системных побочных эффектов; при длительном использовании могут вызывать локальные нежелательные эффекты со стороны прямой кишки (изъязвление, кровотечение)
Раствор для внутримышечных инъекций	Лечение острой боли и гиперпирексии	То же	Не снижает риск развития системных побочных эффектов; при длительном использовании может вызывать локальные осложнения; большинство НПВП для внутримышечного применения не может быть ис-

пользовано внутривенно			
Раствор для внутривенных инъекций	Лечение острой боли и гиперпирексии	То же; максимально быстрое достижение лечебного эффекта	Имеются единичные НПВП, для которых в РФ разрешено внутривенно введение
Локальные формы — мази и гели	Лечение боли при локальном воспалении и повреждении	Минимальный риск системных побочных эффектов	Менее эффективны, чем системные формы НПВП; следует считать вспомогательным средством для лечения локальной патологии
Глазные капли [61]	Лечение боли после травм и хирургических операций в офтальмологии	Минимальный риск системных побочных эффектов	То же

Хотя на популяционном уровне все НПВП в эквивалентных дозах обладают сходной эффективностью, клинический опыт свидетельствует о существенных различиях «в ответе» на НПВП у отдельно взятых пациентов [15, 62, 63]. Причины этого явления до конца не ясны. Обсуждаются значение индивидуальных особенностей абсорбции, распределения и метаболизма препаратов, относительное преобладание зависимых и независимых от ингибиции ЦОГ механизмов действия. Поскольку НПВП являются рацемическими смесями, различия в эффекте могут зависеть от соотношения лево- и правовращающих энантиомеров, один из которых обладает более выраженной противовоспалительной и анальгетической, а другой — токсической активностью.

Ввиду быстрого достижения равновесного связывания с альбумином уровень НПВП в кровяном русле в меньшей степени влияет на эффективность, чем на токсичность. Поэтому увеличение дозы нНПВП больше рекомендуемой приводит к нарастанию токсичности, но не эффективности лечения. Прием сНПВП в «супратерапевтических» дозах также ведет к потере селективности в отношении ингибиции ЦОГ-2 и нарастанию частоты побочных эффектов.

#### **НПВП при ургентном обезболивании и купировании лихорадки**

НПВП являются препаратами выбора для купирования умеренно выраженной и сильной острой боли различного генеза, а также купирования лихорадки и гиперпирексии при различных заболеваниях и патологических состояниях (табл. 4).

#### **НПВП при головной боли**

Важным эффектом применения препаратов данного класса является купирование острых приступов головной боли, в том числе мигрени. Согласно современной концепции развитие этой патологии связано с реакцией сосудов твердой мозговой оболочки, возникающей вследствие активации тригеминальной системы и выброса нейромедиаторов, со-

проводящейся развитием «нейрогенного воспаления» (ЦОГ-2-зависимый процесс). Поэтому использование НПВП для кратковременного лечения головной боли представляется патогенетически обоснованным [64–68].

Действие НПВП для облегчения головной боли хорошо доказано, они превосходят по эффективности парацетамол и сопоставимы с «мягкими» опиоидными анальгетиками. При этом НПВП используются в так называемых безрецептурных дозах при однократном приеме: ибупрофен – 200–400 мг, аспирин – 500–1000 мг, диклофенак калия – 25–50 мг и т. д. [69–74].

В целом прием НПВП у 50–70% больных с умеренно выраженными и выраженными головными болями приводит к существенному снижению интенсивности болевых ощущений и соответствующему улучшению общего самочувствия. НПВП также эффективно устраняют симптомы, ассоциированные с мигренью, такие как фото- и фонофобия. Число больных, у которых спустя 24 ч после начала приступа головная боль полностью отсутствует, на фоне приема НПВП в 1,5–2 раза больше, чем у получавших плацебо [75–77].

По эффективности сНПВП не уступают нНПВП. По данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), через 2 ч после приема целекоксиба в дозе 400 мг и напроксена в дозе 550 мг у 60 больных с острым мигренозным приступом выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) уменьшилась с  $6,5 \pm 1,5$  до  $2,4 \pm 2,5$  и с  $7,3 \pm 1,6$  до  $2,63 \pm 2,65$  баллов соответственно [78].

Комбинированная терапия НПВП и препаратами кофеина, парацетамолом и суматриптаном дает достоверно более выраженный и продолжительный обезболивающий эффект по сравнению с монотерапией НПВП [79–82]. Эффективность уменьшения головной боли и снижения выраженности тошноты можно добиться, комбинируя НПВП и прокинетики (метоклопрамид) [68, 72].

Применение НПВП может быть эффективно для профилактики некоторых видов головной боли, в частности связанных с менструальным циклом у женщин [83].

### **НПВП при почечной и билиарной колике**

Наиболее частой причиной почечной и билиарной колики является обтурация протоков (соответственно, мочеточника и общего желчного протока) конкрементом с последующим резким повышением внутрипротокового давления в вышележащих отделах. Нарушение сопровождается активацией болевых рецепторов стенки протока и выбросом провоспалительных медиаторов, прежде всего ПГ (ЦОГ-2-зависимый процесс). Именно повышение концентрации ПГ во многом определяет выраженность и стойкость боли, связанной с почечной и билиарной коликой. При этом расширение кровеносных сосудов, отек и набухание интимы протока, как следствие локальной воспалительной реакции, приводят к дополнительному сужению просвета протоков. Поэтому НПВП, оказывающие влияние на ключевые звенья патогенеза почечной и желчной колики, рассматриваются при этом страдании как препараты выбора [84–87].

Эффективность различных НПВП (диклофенак, индометацин, кеторолак, метамизол натрия и др.) при почечной и желчной колике хорошо доказана серией РКИ и их метаанализом. Суммарно у 70–80% больных после однократного использования терапевтической дозы НПВП (парентерально, перорально или в виде свечей) через 1–2 ч наступает облегчение боли. Обезболивающее действие НПВП при этом не уступает опиоидным анальгетикам и более выражено, чем при монотерапии спазмолитиками [88–95].

Важно отметить, что, по данным РКИ, рациональное применение НПВП при билиарной колике позволяет снизить риск развития острого холецистита и необходимость проведения хирургического вмешательства. Так, в работе G. Goldman [96] сравнивалась эффективность диклофенака, папаверина и плацебо у 60 больных с билиарной коликой. Диклофенак был достоверно эффективнее по обезболивающему эффекту, при этом в группе больных, получавших НПВП, не отмечено ни одного случая развития острого холецистита, в то время как в контрольной группе это осложнение наблюдалось у 9 пациентов [96].

Имеется большое количество РКИ, в которых сравнивалась эффективность различных НПВП при почечной и билиарной колике. В частности, было проведено несколько крупных РКИ, результаты которых показали, что лечебное действие декскетопрофена, диклофенака и кеторолака при почечной колике сопоставимо или несколько превышает эффективность высоких доз метамизола натрия, в том числе в комбинации со спазмолитиком [97–99].

Тем не менее, четкие данные, основанные на серии РКИ и результатах их метаанализа, подтверждающих преимущество какого-либо НПВП при данной патологии, в настоящее время отсутствуют.

Внутривенное введение НПВП дает более быстрый эффект по сравнению с пероральным и внутримышечным использованием. Имеются данные, подтверждающие что применение НПВП в форме свечей оказывает столь же быстрый и сильный обезболивающий эффект при почечной колике, как внутривенное введение [100, 101].

Комбинированное применение НПВП с опиоидами и спазмолитиками дает более выраженный эффект, чем монотерапия НПВП [94, 102].

### **НПВП при дисменорее**

НПВП рассматриваются как препараты выбора для терапии боли, связанной с дисменореей. Это связано с тем, что внутриматочное повышение концентрации ПГ является важнейшим патогенетическим звеном развития этой патологии [103, 104].

Прием НПВП в течение 3–5 дней позволяет купировать боли и добиться существенного улучшения общего самочувствия примерно у 80% женщин, страдающих дисменореей. По данным метаанализа, НПВП по анальгетическому действию существенно превосходят плацебо – примерно в 8 раз (относительный риск – ОР 7,91; 5,65–11,09), а также более эффективны, чем парацетамол [105, 106].

Сравнение действия различных НПВП при дисменорее неоднократно проводилось в ходе масштабных РКИ, в частности в недавних работах по изучению лечебного действия ацклофенака и мелоксикама в сопоставлении с напроксеном и мексенамидом [107, 108]. Тем не менее существенной разницы в эффективности различных НПВП при дисменорее выявить не удалось.

По анальгетическому действию сНПВП не уступают нНПВП, что было показано в ходе РКИ по оценке эффективности нимесулида и мелоксикама [108, 109].

Следует отметить, что подавление внутриматочной гиперпродукции ПГ E<sub>2</sub>, обладающего мощным сосудорасширяющим действием, и простаглицина (фактора, препятствующего агрегации тромбоцитов) – основной фармакологический эффект НПВП – способно снизить интенсивность и длительность маточного кровотечения при дисменорее. Согласно метаанализу применение НПВП при этой патологии позволяет достоверно, по сравнению с плацебо, уменьшить выраженность кровопотери [110].

### **НПВП при травмах**

НПВП широко используются для купирования боли, связанной с травмами различного генеза. При переломах (включая перелом шейки бедра у пожилых людей) и вывихах конечностей монотерапия этими препаратами позволяет достичь в остром периоде хорошего обезболивающего действия у 50% пациентов и более, а также существенно снизить потребность в дополнительных анальгетиках, включая опиоиды [111–116].

Так, в ходе масштабного исследования Л. Heer [117] оценивалась эффективность пироксикама, napроксена, индометацина и аспирина в лечении 1290 лиц с мышечно-скелетным повреждением и спортивными травмами (курс лечения составил 14–28 дней). В целом применение НПВП позволило получить хороший или отличный лечебный результат у 80% больных. При этом эффективность пироксикама и индометацина была выше, чем таковая у napроксена и аспирина [117].

При острой травме НПВП могут быть более действенны, чем парацетамол, и сопоставимы по своему анальгетическому эффекту с мягкими опиоидными препаратами, в том числе при использовании у детей [118].

НПВП назначают для обезбоживания при травмах позвоночника, в частности при острых травмах шеи, сопровождающихся формированием стойкого мышечного спазма, однако данные по их эффективности в этой ситуации достаточно ограничены [119].

Классической «моделью» применения НПВП при острой травме считается вывих голени. Их прием в полной терапевтической (противовоспалительной) дозе непосредственно после вывиха позволяет не только уменьшить боль, но и добиться снижения выраженности посттравматического отека и более быстрого восстановления функции конечности [120]. Проведено несколько РКИ с включением больных с этой патологией, в которых оценивалась эффективность сНПВП (таких, как нимесулид и целекоксиб) и нНПВП, продемонстрировавших эквивалентный анальгетический потенциал [114, 120, 121]. Более того, как было показано в ходе РКИ Е. Ekman и соавт. [122], сНПВП превосходят по своей активности «мягкий» опиоидный анальгетик трамадол. Включенные в исследование 829 пациентов с вывихом голени в течение 7 дней получали вальдекоксиб 20 мг 2 раза в день, или трамадол 50 мг 4 раза в день, или плацебо. К концу периода наблюдения восстановление нормальной ходьбы было отмечено у 79, 67 и 64% соответственно ( $p < 0,001$ ) [122].

### **НПВП в качестве антипиретика**

Снижение повышенной температуры, а также купирование симптомов, сопровождающих инфекционные заболевания («гриппоподобное состояние» – лихорадка, головная боль, артралгии и миалгии), являются важным эффектом терапевтического применения НПВП [123].

Действие препаратов этой группы, таких как аспирин, ибупрофен, диклофенак, кеторолак и др., при данной патологии не вызывает сомнения и подтверждается серией РКИ. Использование НПВП позволяет снизить температуру тела в среднем на 0,7–1,0°C через 1–2 ч после приема (внутривенное введение дает более быстрый эффект) и улучшить состояние больного на 30–50% (как минимум в 2 раза эффективнее плацебо) [124–127].

Хороший антипиретический эффект показан также при применении сНПВП, например нимесулида [128, 129].

Имеются данные о том, что НПВП эффективны при стойкой гиперпирексии, сопровождающей тяжелое поражение головного мозга [130, 131]. Так, в работе М. Cormio

и соавт. [131] исследуемую группу составили 22 больных, находящихся в коматозном состоянии вследствие черепно-мозговой травмы и субарахноидального кровоизлияния. Постоянное внутривенное введение низких доз диклофенака позволило достичь выраженного снижения гиперпирексии: число больных, у которых сохранялась температура выше 38°С, составило лишь 4%, в то время как в контрольной группе (с болюсным введением антипиретиков) – у 34% ( $p < 0,001$ ).

По данным РКИ, применение НПВП позволяет эффективно подавлять лихорадку и гиперпирексию у онкологических больных, причем лечебное действие этих препаратов выше, чем у парацетамола при внутривенном введении [132].

#### **Заключение**

- НПВП эффективны для купирования головной боли различного генеза, в том числе мигрени, а также ассоциированных с мигренью симптомов (фоно- и фотофобия) (уровень А). Комбинация НПВП с триптанами, парацетамолом, кофеином и метоклопрамидом усиливает обезболивающее действие (уровни А, В).

- НПВП эффективны для лечения почечной и билиарной колики (уровень А), при этом их эффективность не уступает опиоидным препаратам (уровень В). Комбинация НПВП и спазмолитиков повышает эффективность обезболивания (уровень В).

- НПВП – эффективное средство для купирования боли, связанной с дисменореей (уровень А).

- НПВП – эффективное средство для купирования боли при травмах (уровень А). Обезболивающий эффект НПВП превышает действие парацетамола (уровень В) и сопоставим с «мягкими» опиоидными препаратами (уровень А). При серьезных травмах (переломы крупных костей) применение НПВП позволяет снизить потребность в «жестких» опиоидах (уровень А).

- НПВП являются эффективным антипиретическим средством (уровень А). Их использование позволяет существенно улучшить состояние больных при лихорадочном состоянии, связанном с инфекционными (уровень А) и онкологическими (уровень В) заболеваниями.

#### **Применение НПВП в анестезиологической практике**

НПВП широко используются как компонент комбинированного анестезиологического пособия [133–135]. При этом их анальгетическая эффективность определяется не только периферическим действием, связанным со снижением синтеза ПГ, а также иных медиаторов боли и воспаления в тканях, подвергнутых хирургической травме. Большое значение имеет влияние НПВП на центральные механизмы передачи болевых импульсов, поскольку мощное и длительное ноцицептивное возбуждение сенсорных нейронов сопровождается гиперэкспрессией ЦОГ-2 в ткани центральной нервной системы (ЦНС) [136–138]. Этот механизм, как было указано выше, играет важную роль в развитии феномена «взвинчивания» и «гиперсенситизации», и связан с формированием синдрома хронической боли.

При этом системное противовоспалительное действие НПВП у пациентов, перенесших хирургическую травму, препятствует потере белка и развитию системных метаболических нарушений [139–142].

Применение НПВП в раннем послеоперационном периоде позволяет снизить выраженность боли и улучшить самочувствие пациентов на 25–50%, а также уменьшить потребность в опиоидных анальгетиках, следовательно, риск развития опиоид-

Таблица 4. Эффективность НПВП при головной боли, биллиарной колике, травме и ОРВИ

Автор	План исследования	Конечная точка	Результат
F. Kubitzek и соавт. [74]	620 больных с приступом головной боли напряжения. Группы: 1-я – лечение диклофенаком К <sup>+</sup> , 12,5 мг; 2-я – диклофенаком К <sup>+</sup> , 25 мг; 3-я – ибупрофеном, 400 мг; 4-я – прием плацебо	Суммарное действие — облегчение боли через 3 и 6 ч (индекс TOTPAR 3 и TOTPAR 6)	В первых 3 группах эффективность одинакова, при этом достоверно выше, чем в 4-й группе
H. Diener и соавт. [76]	328 больных с острой мигренозной атакой. Группы: 1-я – лечение диклофенаком К <sup>+</sup> , 50 мг; 2-я – диклофенаком К <sup>+</sup> , 50 мг; 3-я – прием плацебо	Отсутствие боли через 2 ч	Оба режима применения диклофенака эффективнее приема плацебо – 24,7; 18,5 и 11,7% ( $p < 0,001$ ) по группам соответственно
J. Brandes и соавт. [82]	2 РКИ – 1461 и 1495 больных с мигренозной атакой. Группы: 1-я – лечение суматриптаном, 85 мг + напроксен, 500 мг; 2-я и 3-я – только суматриптаном или напроксеном; 4-я – прием плацебо	Облегчение боли через 2 ч и ее отсутствие через 24 ч	Все 3 лечебных режима достоверно эффективнее плацебо; комбинированная терапия превосходит монотерапию этими препаратами
S. Henderson и соавт. [91]	324 больных с биллиарной коликой. Группы: 1-я – лечение кеторолаком, 30 мг; 2-я – меперидином (опиоид), внутривенно 50 мг	Динамика боли через 2 ч, (ВАШ, см)	Снижение боли на $6,2 \pm 3,6$ vs $6,7 \pm 3,6$ см (недостоверно), но опиоид достоверно чаще вызывал нежелательные эффекты
E. Clark и соавт. [118]	300 детей 6–17 лет с травмами шеи, спины и конечностей. Группы: 1-я – лечение ибупрофеном, 10 мг/кг; 2-я – парацетамолом, 15 мг/кг; 3-я – кодеином, 1 мг/кг	Динамика боли через 1 ч, (ВАШ, мм)	-24 vs -12 vs -11 мм ( $p < 0,001$ )
E. Ekman и соавт. [121]	445 пациентов с вывихом голени. Группы: 1-я – лечение целекоксибом, 400 мг; 2-я – ибупро-	Купирование боли (на 4-й день), восстановление функции	Боль: 67% vs 67% vs 55%; функция восстановилась в среднем на 5, 6 и 8-й день ( $p < 0,001$ )



феном, 2400 мг, 3-я — прием плацебо (в течение 10 дней)

W. Grebe  
и соавт. [125]

356 больных с гриппоподобным состоянием (ОРВИ). Группы: 1-я — лечение диклофенаком калия, 50 мг, затем 25–50 мг до 3 раз в день; 2-я — ибупрофеном, 200 мг, затем 200 мг до 4 раз, 3-я — прием плацебо

Снижение температуры через 4 ч  
Состояние больных через 3 дня  
лечения

Снижение на 0,85 vs 0,76 vs 0,32°C.  
«Хорошее»/«отличное»: 89,0% vs 89,% vs 32,1% ( $p < 0,001$ )

ассоциированных осложнений (таких, как депрессия дыхания, чрезмерная седация и послеоперационный парез кишечника). В частности, использование НПВП способствует более быстрому восстановлению сознания, самостоятельного дыхания и ускорению экстубации больных [143–148](табл.5).

Хотя в отдельных исследованиях парацетамол при внутривенном введении оказывал обезболивающий эффект, сопоставимый с НПВП [149], результаты ряда сравнительных РКИ [150, 151] и их метаанализ подтверждают существенное преимущество последних как по анальгетическому действию, так и по снижению потребности в опиоидных анальгетиках [145].

Согласно данным РКИ НПВП по уровню послеоперационного обезболивания равны или даже превышают «мягкие» опиоидные препараты (трамадол) [152].

Основной механизм фармакологического действия НПВП, связанный с подавлением активности альгогенов, синтез которых начинается непосредственно после тканевого повреждения, позволяет применять эти препараты не только для купирования уже возникшей боли, но и для предупреждения ее развития. Подобное использование НПВП в анестезиологической практике обозначается термином «предоперационная анальгезия» [136, 137, 153, 154]. При этом препарат в эффективной противовоспалительной дозе применяется перорально или парентерально за 1–2 ч до начала или во время хирургической операции. Эффективность НПВП, используемых в данном режиме, может быть выше, чем при назначении их в послеоперационном периоде для купирования уже возникшей боли. Так, в РКИ P. Balestrieri и соавт. [153] оценивалась эффективность обезболивания у 248 женщин, перенесших пангистерэктомию (общая анестезия). В группе больных, получивших НПВП (кеторолак) за 30 мин до окончания операции, было достигнуто достоверно более выраженное снижение боли в послеоперационном периоде по сравнению с группой пациентов, получивших кеторолак непосредственно после операции.

Результаты серии РКИ, а также их метаанализ, показали, что предоперационная анальгезия с использованием целекоксиба позволяет существенно снизить выраженность боли в послеоперационном периоде и уменьшить на 25–50% потребность в опиоидных

Таблица 5. Эффективность НПВП в комплексном анестезиологическом пособии

Автор	Характеристика исследования	Конечные точки	Результаты
М. Середя и соавт. [146]	1003 больных, перенесших различные хирургические операции (общая хирургия). Группы: 1-я — лечение кеторолаком, 30 мг внутривенно; 2-я — морфином, 0,1 мг/кг. Последующее обезбоживание — введение морфина, 2,5 мг через 10 мин до снижения боли менее 4 по ВАШ (0–10)	1. Эффективное обезбоживание (50% снижение боли). 2. Потребность в морфине в течение первых суток	Кеторолак обеспечивал эффективное обезбоживание хуже, чем морфин (31 vs 50%), однако в дальнейшем потребность в морфине оказалась достоверно меньше (в среднем на 6,5 мг)
М. Maddali и соавт. [147]	180 больных, перенесших коронарное шунтирование под общим наркозом. Группы: 1-я и 3-я — с использованием различных режимов интраоперационного введения опиоидов; 2-я — болос фентанил + диклофенак, 50 мг, ректально	1. Скорость экстубации. 2. Потребность в дополнительном обезболивании. 3. Использование инотропных средств	По всем параметрам во 2-й группе результаты достоверно превосходили таковые в 1-й и 3-й группах
Е. Ekman и соавт. [155]	200 больных, перенесших артроскопическую менискэктомию. Группы: 1-я — применение цецекоксиба, 400 мг за 1 ч до и 200 мг после операции; 2-я — плацебо	1. Выраженность послеоперационной боли. 2. Потребность в опиоидах	Выраженность боли достоверно меньше; потребность в опиоидах 22 и 41% соответственно ( $p=0,008$ )
S. Reuben и соавт. [156]	200 больных, перенесших тотальное эндопротезирование коленного сустава. Группы: 1-я — лечение цецекоксибом, 400 мг за 1 ч до и 200 мг после операции 2 раза в день в течение 10 дней; 2-я — плацебо	1. Выраженность послеоперационной боли. 2. Потребность в опиоидах (оксикодон). Потребность в эпидуральном введении анестетика	По всем параметрам результаты в 1-й группе достоверно превосходили таковые во 2-й
R. Scheuing и соавт. [157]	171 больной, перенесший экстракцию 3-го моляра. Группы:	1. Время до развития облегчения боли. 2. Время до развития потребности	Уровень обезбоживания в 1-й и 2-й группах был одинаковым

1-я — с однократным приемом целекоксиба, 400 мг, 2-я — ибупрофен, 400 мг, 3-я — плацебо	в дополнительном обезболивании	и достоверно выше плацебо; целекоксиб давал более длительный эффект по сравнению с ибупрофеном ( $p < 0,05$ )
В. Петрова и соавт. [158]	140 онкологических больных, перенесших хирургическое вмешательство; 30 получили лорноксикам, 16 мг/сут, 30 — кеторолак, 60—90 мг/сут, 50 — кетопрофен, 200—320 мг/сут, 30 вошли в контрольную группу	Снижение потребности в опиоидах (бупренорфин)  Снижение потребности на 50% на фоне приема лорноксикама и на 30% — кеторолака и кетопрофена ( $p < 0,05$ )

анальгетиках [159–161]. Аналогичные данные были получены в серии РКИ и открытых сравнительных исследований, в которых оценивали действие кеторолака [142, 162], диклофенака [163], ибупрофена [141, 151], кетопрофена [164] и др.

По сравнению с НПВП трамадол, парацетамол и бензодиазепины менее эффективны для предоперационного обезбоживания [164–166].

В ходе нескольких РКИ было показано преимущество отдельных НПВП в облегчении послеоперационной боли. Так, в РКИ, проведенном М. Sener и соавт. [167], у 105 больных, перенесших септоринопластику, лорноксикам в дозе 24 мг/сут обеспечивал более выраженное снижение боли и потребности в дополнительном анальгетике по сравнению с метамизолом в дозе 5 г/сут. В открытом российском исследовании показано превосходство лорноксикама над кеторолаком и кетопрофеном [158]. В РКИ А. Benning [168] у 94 больных, перенесших артроскопическую менисктомию, нимесулид в дозе 200 мг/сут продемонстрировал достоверно большую эффективность по сравнению с напроксеном в дозе 1000 мг/сут. Результаты двух РКИ показали, что кеторолак при небольших хирургических вмешательствах оказался эффективнее (в снижении уровня боли и потребности в дополнительных анальгетиках — парацетамол или трамадол), чем кетопрофен [169, 170]. Тем не менее однозначных данных, основанных на результатах серии РКИ и их метаанализе, свидетельствующих о существенном преимуществе в эффективности какого-либо НПВП при использовании в целях пред- и послеоперационного обезбоживания, до настоящего времени не получено.

Важно отметить, что сНПВП (целекоксиб), применяемые в периоперационном периоде, по своему обезболивающему потенциалу не уступают нНПВП [157, 161, 171].

Имеется большая доказательная база, основанная на данных отдельных РКИ и их метаанализа, подтверждающая эффективность однократного парентерального введения или перорального приема различных НПВП для купирования послеоперационной боли при небольших

хирургических вмешательствах [172–174]. Однако в рамках комбинированного анестезиологического пособия при серьезных операциях целесообразно сочетать предоперационную анальгезию и послеоперационное использование НПВП (обычно первые 1–3 дня – парентерально и затем перорально).

Комбинация НПВП и препаратов, влияющих на центральные механизмы передачи болевого импульса способны повышать эффективность обезболивания и снижать потребность в применении опиоидных анальгетиков. В частности, имеются данные РКИ, подтверждающие целесообразность комбинации НПВП и антиконвульсантов, таких как габапентин и прегабалин, при пред- и послеоперационном обезболивании [175, 176]. Так, в работе S. Reuben и соавт. [177] оценивалась эффективность введения плацебо, целекоксиба, прегабалина и их комбинации у 80 больных, перенесших декомпрессивную ламинэктомию. Целекоксиб и прегабалин назначались соответственно в дозе 400 и 150 мг за 1 ч до операции и 200 и 150 мг через 12 ч после нее. Комбинация препаратов была достоверно эффективнее: так, потребность в морфине составила 134,0; 88,0; 77,4 и 43,0 мг за сутки, а выраженность боли в первые сутки после операции (вербальная ВАШ) – 4,1; 3,3; 2,8 и 1,5 соответственно. Аналогичные данные были получены в работе R. Jokela и соавт. [166] в группе из 90 женщин, которые перенесли лапароскопические гинекологические операции и получали перед операцией и после нее ибупрофен в дозе 800 мг с прегабалином в дозах 75 и 150 мг или диазепам – 5 мг. При этом последняя комбинация (НПВП и бензодиазепин) оказалась достоверно наименее эффективной. А. Tugan и соавт. [178] изучали эффективность пред- и послеоперационного обезбоживания с использованием плацебо, рофекоксиба – 50 мг, габапентина – 1200 мг или их комбинации у 100 женщин, перенесших пангистерэктомию. Комбинация НПВП и антиконвульсанта была достоверно эффективнее: полное купирование боли через 72 ч было достигнуто соответственно у 32, 64, 72 и 100% больных, а снижение потребности в морфине в лечебных группах составило соответственно 43, 24 и 50%.

Комбинация стандартных доз НПВП и парацетамола повышает эффективность послеоперационного обезбоживания [134, 145, 148, 179].

### **Заключение**

- Применение НПВП в комплексном анестезиологическом пособии позволяет уменьшить выраженность послеоперационной боли, улучшить самочувствие пациентов и сократить потребность в опиоидных анальгетиках (уровень А).

- Прием НПВП за 1–2 ч до начала хирургического вмешательства (предоперационная анальгезия) помогает достичь существенного снижения послеоперационной боли (уровень А).

- Применение НПВП в комплексном анестезиологическом пособии способствует уменьшению риска развития осложнений, связанных с использованием опиоидных анальгетиков (уровень А), выраженности катаболических изменений (уровень С), риска развития хронической послеоперационной боли (уровень С).

- Комбинация НПВП с антиконвульсантами (габапентин, прегабалин) и парацетамолом существенно повышает эффективность послеоперационного обезбоживания (уровень А).

### **НПВП в лечении заболеваний опорно-двигательной системы**

Широкое использование НПВП в современном мире вызвано главным образом острой или хронической патологией суставов и позвоночника, возникающей вследст-

вие аутоиммунных нарушений, перенесенных травм и дегенеративных процессов [1, 10–16]. Не менее 1,0–1,5% популяции страдают хроническими воспалительными заболеваниями суставов и позвоночника (ревматоидный артрит — РА, анкилозирующий спондилит — АС, псориатический артрит и др.), более 10% страдает остеоартрозом (ОА) и более 10% испытывает хронические боли, связанные с дорсопатиями [1, 10–16, 180]. Острую боль в нижней части спины (НЧС) испытывали в течение жизни более 70% жителей Земли [181]. Независимо от этиологии развитие боли при этих патологических состояниях тесно связано с процессами тканевого воспаления (локального или системного) и сопровождается гиперэкспрессией ЦОГ-2 и выбросом провоспалительных ПГ. Поэтому НПВП составляют важнейшую группу лекарств для патогенетической терапии боли при заболеваниях опорно-двигательной системы [182, 183] (табл.6).

### **НПВП при острых бурситах/тендинитах**

НПВП широко используются для лечения острого асептического воспаления, возникающего в местах прикреплений сухожилий мышц и связок вследствие травм или чрезмерных физических нагрузок (например, плечелопаточного периартрита). По данным РКИ, НПВП достоверно превосходят по своей эффективности плацебо. Монотерапия средними и высокими дозами НПВП при этой патологии позволяет добиться купирования боли и восстановления функции к 7–14-му дню у 70–80% пациентов [184–186].

Не выявлено существенных различий в эффективности различных представителей НПВП — диклофенака, пироксикама, кетопрофена и др. [184–187]. По своему лечебному действию сНПВП не уступают традиционным препаратам, что было показано в РКИ по нимесулиду, мелоксикаму и целекоксибу [186–189].

При острых бурситах, тендинитах и энтезопатиях доказан хороший лечебный эффект локальных форм НПВП [190].

### **НПВП при боли в нижней части спины**

В соответствии с результатами многочисленных РКИ и соответствующего метаанализа применение НПВП позволяет достоверно снизить выраженность боли, улучшить общее самочувствие и ускорить восстановление нормальной функции как при острой, так и при хронической боли в НЧС. В среднем монотерапия этими препаратами приводит к уменьшению уровня боли на 20–50%, что превышает эффект плацебо и парацетамола [181, 191, 192].

По своему лечебному действию монотерапия НПВП не уступает или несколько превосходит другие методы фармакологической и нефармакологической коррекции боли при этой патологии, такие как использование миорелаксантов, массаж и мануальная терапия [193–195]. Комбинация НПВП и миорелаксантов более эффективна, чем монотерапия этими препаратами.

Имеются данные, что НПВП при длительном применении у больных с острой и хронической болью в НЧС более эффективны, чем «мягкие» опиоидные препараты (трамадол) [196–198].

Практически все нНПВП, имеющиеся на фармакологическом рынке (включая относительно новые препараты ацеклофенак, декскетопрофен и лорноксикам), апробированы при боли в НЧС и показали хороший обезболивающий эффект [199–202].

Нет данных, свидетельствующих о преимуществах какого-либо представителя группы НПВП при боли в НЧС.

Эффективность сНПВП (целекоксиб, нимесулид, мелоксикам) при этой патологии доказана рядом РКИ и не уступает нНПВП [47, 203–206].

### **НПВП при ревматоидном артрите**

Современная концепция лечения этого тяжелого аутоиммунного заболевания основана на ранней диагностике и максимально раннем начале применения средств, влияющих на хроническое иммунное воспаление, — базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Именно действие БПВП, к которым относятся метотрексат, лефлюномид, сульфасалазин и др., а также большая группа генно-инженерных биологических препаратов (инфликсимаб, этанерцепт, ритуксимаб, адалимумаб и др.), способно существенно замедлить прогрессирование суставной деструкции и добиться ремиссии заболевания. Важную роль в комплексной терапии РА отводится глюкокортикоидам (ГК), которые назначаются при высокой воспалительной активности с целью повышения эффективности БПВП [180, 207–209].

Не доказана способность НПВП влиять на прогрессирование РА, лишь иногда (примерно в 2% случаев) монотерапия этими препаратами приводит к ремиссии заболевания [210]. Поэтому НПВП при РА используются в качестве **вспомогательного симптоматического средства** для купирования боли, локального воспаления и лихорадки [207].

Тем не менее значение симптоматической анальгетической терапии при РА очень велико. Боли, связанные с поражением суставов, относятся к основным клиническим проявлениям этого заболевания, определяющим страдания и снижение качества жизни больных. Достижение ремиссии требует месяцев, а порой нескольких лет активной терапии БПВП. Даже на фоне современной комплексной терапии у 50–60% больных сохраняются умеренно выраженные суставные боли, следовательно, потребность в приеме анальгетиков [211]. Доля пациентов, испытывающих хронические боли, значительно выше среди лиц, которые длительно страдают РА и имеют выраженные деформации суставов, сопровождающиеся значительными нарушениями биомеханики [212].

Единственный класс анальгетиков, эффективность которых доказана при РА, — это НПВП (в отличие от парацетамола и опиоидов) [213, 214].

По данным многочисленных РКИ, длительное применение НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах позволяет достичь значимого уменьшения боли и улучшения общего состояния (на 25–50%) примерно у половины больных РА. Кроме того, прием НПВП достоверно снижает выраженность таких клинических проявлений РА, как утренняя скованность, и число воспаленных суставов (по индексу Ричи) [215–217].

Симптоматический эффект НПВП при РА сопоставим с низкими дозами ГК, при этом, однако, первые существенно больше влияют на системную воспалительную реакцию [218–220].

Имеются данные, подтверждающие, что длительное применение НПВП у больных РА, уменьшающее выраженность хронической боли, снижает риск гибели от сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирование сердечной недостаточности [221, 222].

Практически все существующие НПВП были апробированы при РА, при этом нет четких данных, говорящих о преимуществе в эффективности какого-либо конкретного препарата. Серия РКИ, а также их метаанализ показывают, что сНПВП при РА столь же эффективны по своему лечебному действию, как и нНПВП [214, 223–225].

### **НПВП при анкилозирующем спондилите**

Эффективность БПВП и ГК при центральной форме АС ниже, чем при РА, поэтому роль НПВП очень велика [226–229].

Применение НПВП позволяет существенно уменьшить боль и скованность в позвоночнике и периферических суставах, а также улучшить общее самочувствие больных. В целом больные АС демонстрируют высокую приверженность терапии НПВП [226–230].

По мнению ряда экспертов, некоторые НПВП (индометацин, диклофенак) при АС оказывают более высокий обезболивающий и противовоспалительный эффект, что позволило рекомендовать их как препараты выбора. Однако четких данных, подтверждающих это положение, полученных в ходе хорошо организованных РКИ, в настоящее время нет.

Более того, согласно результатам серии длительных РКИ новые представители группы нНПВП (ацеклофенак) [231] и сНПВП (мелоксикам, целекоксиб) при АС столь же эффективны, как диклофенак [232–235].

В ходе РКИ ( $n=200$ ) было показано, что непрерывное 2-летнее применение НПВП (целекоксиб) у больных АС позволило в 2 раза сократить темпы «рентгенологического» прогрессирования поражения позвоночника по сравнению с плацебо [236].

### **НПВП при остеоартрозе**

Современная концепция терапии ОА основана на комплексном использовании немедикаментозных методов (снижение массы тела, образовательные программы, внешние корригирующие приспособления – ортезы и т.д.), фармакотерапии (анальгетики для местного и системного применения, «хондропротекторы», локальное введение ГК, препараты гиалуроновой кислоты), различных методик хирургического лечения и реабилитации [180, 237–240]. Целесообразность применения НПВП в комплексной фармакотерапии ОА хорошо обоснована, поскольку при этом заболевании локальное воспаление (во многих случаях протекающее субклинически), сопровождающееся повышением концентрации цитокинов, медиаторов воспаления, металлопротеиназ и активацией клеток воспалительного ответа, играет важнейшую роль в прогрессировании деструкции хряща и развитии хронической суставной боли [240–242].

Эффективность НПВП в купировании боли, локального воспаления и улучшении общего самочувствия при ОА коленных и тазобедренных суставов, а также суставов кистей подтверждена в ходе многочисленных РКИ, а также их метаанализом [237–239, 243, 244].

Купирование хронической боли у пациентов с ОА положительно влияет на прогрессирование сердечнососудистых заболеваний, которые являются частой сопутствующей патологией. По данным Т. Лее и соавт. [245], наблюдавших 565 454 ветерана США, страдающих ОА, лица, регулярно принимавшие НПВП, имели достоверно меньший риск (>20%) гибели от сердечнососудистых катастроф по сравнению с лицами, не получившими эти препараты.

Согласно данным серии РКИ и их метаанализа НПВП в среднетерапевтических дозах при длительном использовании достоверно эффективнее высоких доз парацетамола (3–4 г/сут) [246–251]. НПВП при ОА не уступают по своему анальгетическому эффекту «мягким» опиоидным препаратам [252–254]. При оценке *прямого обезболивающего действия* при гонартрозе, они сопоставимы с препаратами гиалуроновой кислоты для курсового внутрисуставного введения [255, 256] и более эффективны, чем пероральные «хондропротекторы» [257].

НПВП более эффективны при наличии клинических признаков вторичного синови-

Таблица 6. Эффективность НПВП при заболеваниях опорно-двигательной системы

Автор	План исследования	Конечные точки	Результат
М. Petri и соавт. [189]	306 пациентов с плечелопаточным периартритом. Группы: 1-я — лечение целекоксибом, 400 мг/сут, 2-я — напроксеном, 1000 мг/сут, 3-я — плацебо	Снижение боли через 7 сут терапии (ВАШ, мм)	Снижение боли: на $27,7 \pm 2,75$ vs на $26,4 \pm 2,7$ vs на $18,4 \pm 2,63$ мм ( $p < 0,05$ )
J. O'Donnell и соавт. [197]	791 пациент с болью в НЧС умеренно выраженной или тяжелой, продолжительностью >3 мес. Группы: 1-я — лечение целекоксибом, 200 мг 2 раза в сутки, 2-я — трамадолом, 50 мг 4 раза в сутки	Удовлетворенность больных через 6 нед Число отмен из-за нежелательных эффектов	Удовлетворенность лечением: 63,2% vs 49,9% ( $p < 0,05$ ) по группам соответственно. Отмены из-за нежелательных эффектов: 4,5% vs 18,5% ( $p < 0,001$ )
VIGOR [217]	8076 больных РА, >55% принимали ГК и метотрексат. Группы: 1-я — лечение рофекоксибом, 50 мг, 2-я — напроксеном, 1000 мг. Допускался прием парацетамола и иных анальгетиков (не НПВП)	Динамика «общей оценки активности болезни» (баллы 0—4, исходно $2,0 \pm 0,9$ ) через 12 мес	$-0,51 \pm 0,93$ vs $-0,53 \pm 0,94$ ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходным уровнем) Нежелательные эффекты: серьезные ЖКТ-осложнения: 0,6 vs 1,4 на 100 пациентов/лет ( $p < 0,05$ ), инфаркт миокарда 0,4% vs 0,1% ( $p < 0,05$ )
M. Dougados и соавт. [232]	473 больных АС. Группы: 1-я — лечение мелоксикамом, 15 мг, 2-я — мелоксикамом, 22,5 мг, 3-я — пироксикамом, 20 мг, 4-я — плацебо	Число больных, у которых отмечалось уменьшение боли >50% через 3 и 12 мес	$\geq 50\%$ улучшения: через 3 мес — соответственно на 53% vs 49% vs 49% vs 22%, через 12 мес — на 50% vs 46% vs 39% vs 16% (по сравнению с плацебо — $p < 0,001$ ). Серьезные нежелательные эффекты — недостоверно
J. Sierig и соавт. [233]	458 больных АС. Группы: 1-я — лечение целекоксибом, 200 мг, 2-я целекоксибом, 400 мг, 3-я — диклофенаком, 150 мг/сут	Снижение боли (ВАШ, мм) через 12 нед. Число нежелательных эффектов со стороны ЖКТ	Снижение боли в 1-й группе на 29,1, во 2-й — на 31,7, в 3-й — на 32,7 мм (недостоверно). Нежелательные эффекты: 15,0% vs 16,7% vs 28,4% ( $p < 0,05$ )





та («воспалительный» тип суставных болей) и менее эффективны при болях механического характера, особенно при наличии тяжелых деформаций суставов. Тем не менее НПВП достоверно уменьшают выраженность боли даже у пациентов с тяжелым гонартрозом и коксартрозом, имеющих четкие показания к тотальному эндопротезированию [259, 260].

Не выявлено существенной разницы в выраженности лечебного действия среди отдельных представителей группы НПВП (при длительном использовании), при этом сНПВП не уступают по своему эффекту нНПВП [237–239].

Локальные формы НПВП эффективны для лечения боли при ОА коленных суставов, что подтверждается серией РКИ и соответствующим метаанализом [261–266]. Международные и российские рекомендации по лечению ОА указывают на целесообразность использования локальных форм НПВП при этом заболевании [180, 237–239].

Имеются отдельные исследования, подтверждающие, что длительное непрерывное использование НПВП может замедлять развитие деструкции хряща, в частности, по данным российского открытого РКИ [267], это касалось мелоксикама.

### **НПВП при подагрическом артрите**

НПВП считаются препаратами выбора для лечения острого подагрического артрита (ОПА). По мнению ведущих экспертов, использование НПВП имеет более благоприятное соотношение эффективности/переносимости по сравнению с колхицином [180, 268, 269].

Для достижения максимального действия следует назначать НПВП как можно раньше (в первые сутки развития артрита) и использовать высокие дозы препаратов [269, 270]. Применение НПВП в максимальных терапевтических дозах позволяет добиться купирования основных клинических признаков артрита или значительного улучшения состояния (сохранение слабой боли) к 3–5-м суткам у ~80% пациентов с ОПА [258, 271].

Традиционно для купирования ОПА используют индометацин [272, 273]; тем не менее, по данным РКИ, другие НПВП не уступают по эффективности этому препарату [271, 274–276]. Необходимо отметить, что сНПВП (в частности, нимесулид и мелоксикам) также эффективны для купирования ОПА, как и традиционные НПВП [277–280]. Более того, согласно данным российского открытого РКИ у больных с обострениями хронического подагрического артрита анальгетическое и противовоспалительное действие нимесулида выше, чем диклофенака [278].

### **Заключение**

- НПВП являются эффективным средством для симптоматического лечения боли и воспаления при острых и хронических заболеваниях опорно-двигательной системы (уровень А).

- НПВП – препараты выбора для купирования боли, связанной с острым поражением околосуставных мягких тканей ревматической природы, боли в НЧС и при ОПА.

- НПВП в среднетерапевтических дозах более эффективны, чем высокие дозы парацетамола (уровень А).

- НПВП при длительном применении не уступают по своему лечебному действию «мягким» опиоидным препаратам (уровень А).

- При заболеваниях опорно-двигательной системы сНПВП не уступают по своей эффективности нНПВП (уровень А).

- В настоящее время недостаточно данных, подтверждающих способность

НПВП в режиме монотерапии влиять на прогрессирование воспалительных и дегенеративных РЗ.

### **БЕЗОПАСНОСТЬ НПВП**

Оборотной стороной эффективности фармакотерапии является риск развития серьезных побочных эффектов. Эта проблема наиболее актуальна в отношении лиц пожилого и старческого возраста, которые часто имеют множественные коморбидные заболевания и вынуждены принимать большое число лекарственных средств. В связи со старением популяции доля «лекарственной» патологии среди всех заболеваний и патологических состояний человека неуклонно увеличивается. По некоторым оценкам, около 5–10% госпитализаций пациентов связаны с побочными эффектами лекарственной терапии (поражение ЖКТ, нервной системы, почек, аллергические реакции и др.), причем в каждом 3-м случае это обусловлено приемом НПВП [281–285].

Выбор наиболее эффективного препарата из группы НПВП для конкретного пациента часто носит эмпирический характер. Однако такой подход абсолютно неприемлем в отношении поиска наиболее безопасного препарата. Хотя некоторые побочные эффекты более характерны для определенных НПВП или чаще развиваются при одних заболеваниях, чем при других, но наиболее частые из них являются класс-специфическими. Они напрямую связаны с основным механизмом действия НПВП, а именно подавлением ЦОГ-1-зависимого синтеза ПГ; к ним относятся поражение ЖКТ, нарушение агрегации тромбоцитов, функции почек, негативное влияние на систему кровообращения (табл. 7). Другие побочные эффекты встречаются значительно реже и, вероятно, не связаны с ингибацией синтеза ПГ.

### **Поражение желудочно-кишечного тракта**

Прием НПВП может ассоциироваться с широким спектром патологических изменений со стороны ЖКТ – начиная от функциональных нарушений и заканчивая развитием тяжелой органической патологии, способной привести к летальному исходу. Негативное влияние этих препаратов на СО отмечается во всех отделах ЖКТ, от полости рта до прямой кишки [286–288].

Гастроэнтерологические побочные эффекты НПВП условно подразделяются на несколько основных категорий:

- НПВП-ассоциированное поражение пищевода;
- НПВП-гастропатия;
- диспепсия, ассоциированная с приемом НПВП;
- НПВП-энтеропатия.

### **НПВП-ассоциированное поражение пищевода**

Прием НПВП ассоциируется с риском развития эрозивно-язвенного поражения пищевода [287, 289]. Патогенез этой патологии изучен недостаточно. Неясно, оказывают ли НПВП системное негативное действие на СО пищевода. Функцию пищевода прием НПВП, по всей видимости, не нарушает. Исследование, проведенное на здоровых добровольцах, показало отсутствие достоверной разницы по влиянию в течение 7 дней приема напроксена в дозе 1000 мг/сут и плацебо на развитие гастроэзофагеального рефлюкса и нарушение антирефлюксных механизмов [290]. Однако ряд нежелательных эффектов НПВП потенциально может играть роль в развитии патологий пищевода – усиление желудочной секреции (показано для индометацина), снижение выработки бикарбонатов и изменение свойств поверхностной слизи, влияние на моторику ЖКТ. Кроме того, опре-

Таблица 7. Побочные эффекты НПВП (суммарно)

Побочный эффект	Частота, %	Комментарий
<b>Желудочно-кишечные:</b> субъективные симптомы со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, чувство тяжести, гастралгии	10–40	Наиболее частая причина прерывания лечения в первые месяцы терапии. Плохо коррелирует с истинной тяжестью поражения ЖКТ: примерно у 50% больных с желудочными кровотечениями, связанными с приемом НПВП, субъективные жалобы бы отсутствуют
поражение СО ЖКТ: геморрагии, эрозии, язвы (НПВП-гастропатия) тяжелые осложнения*: прободение перфорация кровотечение	15–30 0,5–3 (пациента/ год)	Клиническое значение «эндоскопических» язв до конца неясно. Преимущественная локализация – желудок Частота существенно различается в зависимости от наличия факторов риска
<b>Поражение тонкой и толстой кишки</b>	1–5	Возможная причина анемии
<b>Поражение печени:</b> бессимптомное повышение печеночных ферментов клинически выраженная патология, в том числе острая печеночная недостаточность	1–5 ~0,01	Клиническое значение умеренного повышения печеночных ферментов неясно Описано для всех НПВП, однако чаще возникает на фоне приема сулиндака, диклофенака, ибупрофена и нимесулида
<b>Поражение пищевода</b>	1–3	
<b>Почечные:</b> бессимптомное снижение клубочковой фильтрации сосочковый некроз интерстициальный нефрит	1–5 <1 <1	Характерно для всех НПВП, включая сНПВП
<b>Сердечно-сосудистые:</b> риск тромбозов декомпенсация сердечной недостаточности повышение АД	1–5	Характерно для всех НПВП
<b>Неврологические:</b> головные боли асептический менингит	1–5 <1 <0,01	Наиболее часто при приеме индометасина Характерно для ибупрофена, кетопрофена, напроксена

<b>Кожные:</b> зуд, кожная сыпь	<1
<b>Гематологические:</b> агранулоцитоз	Наиболее часто при приеме метамизола и фенилбутазона, очень редко — индометацина <1
<b>Гиперчувствительность</b>	Бронхиальная астма, крапивница, пневмонит (наиболее часто при использовании ацетилсалициловой кислоты) <1
<b>Другие:</b> отоотоксичность бесплодие у женщин стоматит, сиалоденит, кардит, васкулит, панкреатит сульфонимидная аллергия бронхоспазм острая задержка мочи	Наиболее часто при приеме ацетилсалициловой кислоты Наиболее часто при приеме фенилбутазона При приеме целекоксиба (назначение препарата противопоказано) и, возможно, нимесулида При приеме с НПВП реже, чем с НПВП 2-кратное увеличение риска у мужчин <1 <1 <1 <1 <1 ? ?

\* По данным эпидемиологических исследований для НПВП.

деленное значение может иметь контактное раздражающее действие препаратов [291–293].

### Эпидемиология

Имеются лишь единичные работы, специально посвященные оценке частоты развития поражения пищевода у больных, принимающих НПВП. В исследовании В. Avidan и соавт. [294] было показано, что у 195 больных РЗ, принимавших НПВП и прошедших эзофагогастроуденоскопию (ЭГДС), признаки эзофагита обнаружались у 41 (21%). Согласно результатам российской работы [289], основанной на данных эндоскопического обследования 5483 больных РЗ, не менее 1 мес принимавших НПВП, частота эрозивного эзофагита составила 2,2%, при этом симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) — изжога, отрыжка, загрудинные боли и дисфагия, отмечались у 35,0%. По данным MEDAL (эторикоксиб, 60 или 90 мг vs диклофенак 150 мг,  $n=34\ 701$ ), частота отмен терапии из-за проблем, возникающих из-за патологии пищевода (связанные с рефлюксом симптомы, эзофагит, обострение ГЭРБ и др.), составила 0,38 и 0,41/100 пациентов/лет соответственно ( $p=0,718$ ) [295].

### Клиническое значение

Прием НПВП, в том числе аспирин в низких дозах, способен существенно (примерно в 2 раза) увеличивать вероятность развития пептического эзофагита с риском образования язв, кровотечения и формирования стриктуры, т.е. осложнений, прямо угрожающих жизни пациента [296–298]. По данным ряда наблюдательных исследований, не менее 40% эпизодов тяжелого «лекарственного» эзофагита (в том числе со смертель-

ным исходом) связаны с приемом НПВП [299, 300]. Симптомы ГЭРБ, которые иногда возникают или усиливаются при приеме НПВП, вызывают серьезное беспокойство больных и могут существенно снижать качество жизни [301].

### **Факторы риска**

Наиболее существенными факторами риска развития этой патологии считают наличие грыжи пищевого отверстия диафрагмы (ПОД) и предшествующих симптомов ГЭРБ. Прием аспирина в низких дозах также должен рассматриваться как важнейший фактор риска возникновения патологии пищевода у больных, получающих НПВП [302–304]. По данным А. Таһа и соавт., прием аспирина в низких дозах удваивает (ОР 2,0), а иных антитромботических препаратов утраивает (ОР 3,0) риск развития данного осложнения, связанного с эрозивным эзофагитом [305]. Аналогичные данные получены в ходе российского исследования [289]. Кроме того, по данным того же исследования [289], вероятность выявления эрозивного эзофагита была повышена у больных пожилого возраста, мужчин и лиц, принимавших ГК.

Неясным остается вопрос наличия или отсутствия отрицательного синергического действия НПВП и бисфосфонатов – другого класса лекарственных препаратов, в отношении которого доказано специфическое негативное влияние на СО пищевода [306–309]. Такая комбинация нередко встречается у больных РЗ пожилого возраста. Н. Taggart и соавт. [310], проводя метаанализ 9 РКИ, в которых исследовалась эффективность и безопасность ризендроната ( $n=10\ 068$ ), показали, что суммарная частота ЖКТ-осложнений при использовании этого препарата и плацебо не различалась – 29,6 и 29,8% соответственно. Хотя 63% больных получали в качестве сопутствующей терапии НПВП или аспирин, а 38,7% имели различную патологию ЖКТ в анамнезе, тем не менее повышения частоты осложнений со стороны пищевода среди больных, получавших ризендронат, выявлено не было.

### **Лечение и профилактика**

Специальных исследований, посвященных лечению ГЭРБ у больных, принимающих НПВП не проводилось. Тем не менее данные РКИ, в которых оценивалась эффективность ингибиторов протонной помпы (ИПП) для профилактики развития НПВП-гастропатии, показали, что препараты этого класса эффективно купируют изжогу и загрудинные боли [311].

Имеются данные, что прием сНПВП также может вызывать развитие тяжелого пептического эзофагита и его осложнений, особенно у больных, страдающих ГЭРБ [312, 313]. Сходные данные получены в РКИ MEDAL (см. выше) и российском исследовании [289, 295]. Поэтому на сегодняшний день применение сНПВП не может считаться эффективным методом профилактики НПВП-ассоциированной патологии пищевода.

### **Заключение**

- Прием НПВП существенно увеличивает вероятность развития серьезных осложнений пептического эзофагита – эрозий, язв, кровотечения и перфорации, а также формирования стриктур. Вероятно, НПВП также могут усиливать симптомы ГЭРБ. Основными факторами риска НПВП-ассоциированной патологии пищевода являются наличие ГЭРБ и сопутствующий прием препаратов, влияющих на свертываемость крови (прежде всего низких доз аспирина), дополнительными — пожилой возраст, мужской пол, сопутствующий прием ГК и алендроната.

• Наиболее эффективный метод лечения и профилактики НПВП-ассоциированной патологии пищевода — использование ИПП. Нет данных, свидетельствующих о большей безопасности сНПВП в плане развития этой патологии, поэтому их использование не может считаться действенным методом профилактики.

### **НПВП-гастропатия**

НПВП-гастропатию определяют как патологию верхних отделов ЖКТ, возникающую в хронологической связи с приемом НПВП и характеризующуюся повреждением СО (развитием эрозий, язв и их осложнений — кровотечениями, перфорацией и нарушением проходимости ЖКТ). Обнаружение определенных изменений при эндоскопическом исследовании имеет особое клиническое значение, поскольку они могут приводить к тяжелым и потенциально смертельным осложнениям. Диспепсию, возникающую на фоне приема НПВП, при отсутствии эрозий и язв следует рассматривать как самостоятельную патологию, отличную от НПВП-гастропатии.

Развитие НПВП-гастропатии определяется в первую очередь системным действием НПВП, связанным с блокадой ЦОГ-1, определяющей синтез «цитопротективных» ПГ и в меньшей степени локальным повреждением СО ЖКТ. Уменьшение концентрации ПГ в СО приводит к существенному снижению ее защитного потенциала и способствует повреждению СО естественными факторами агрессии — кислотой и пепсином, содержащимися в желудочном соке. Дополнительными факторами, связанными с системным воздействием НПВП, считают снижение агрегации тромбоцитов и ухудшение капиллярного кровотока в СО, блокаду ферментных систем митохондрий эпителиоцитов, блокаду NO-синтазы, усиление клеточного апоптоза, влияние на желудочную секрецию нарушение процессов репарации, связанные с блокадой ЦОГ-2, и др. [286, 314–322].

Значение инфекции *H. pylori* в патогенезе НПВП-гастропатии неясно. Этот микроорганизм выявляется у 40–70% больных, в зависимости от исследуемой популяции [323]. Полагают, что инфицирование *H. pylori* увеличивает вероятность развития НПВП-индуцированных язв, эрозий и желудочно-кишечных кровотечений, особенно при наличии *saгA*-положительного штамма [324–326]. В то же время НПВП-гастропатия может возникать у пациентов, не инфицированных *H. pylori*. По данным РКИ, эрадикация *H. pylori* перед началом приема НПВП снижает риск развития язв и эрозий, но не влияет на частоту рецидивов этих осложнений (см. ниже).

### **Эпидемиология НПВП-гастропатии**

Прием НПВП существенно увеличивает риск развития серьезных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, таких как желудочно-кишечное кровотечение и перфорация язвы [327–332] (табл. 8). По данным эпидемиологических исследований, прием НПВП увеличивает риск развития подобных осложнений более чем в 4 раза. Желудочно-кишечные кровотечения и перфорация возникают примерно у 1 из 100 больных, регулярно принимающих НПВП [333, 334] (табл. 9), и являются причиной летальности примерно в 2 раза чаще, чем в популяции [335–338]. Тяжелые осложнения со стороны ЖКТ служат нередкой причиной гибели больных РЗ [288, 339]. Каждый 10-й больной с НПВП-гастропатией, у которого развивается кровотечение, и каждый 3-й с перфорацией ЖКТ, погибают [340, 341] (табл. 10).

По данным РКИ, изучающих безопасность сНПВП или профилактическую эффективность гастропротекторов, язвы выявляются у 15–40% больных и более, регулярно принимающих нНПВП с продолжительностью не менее 6 мес [342]. Согласно данным Ин-

ститута ревматологии РАМН (1996–2006 гг.) среди 6103 первичных больных с различными РЗ, принимавших НПВП, язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК) при проведении ЭГДС были выявлены у 763 (12,5%) [343].

Таблица 8. *Риск развития тяжелых осложнений со стороны ЖКТ на фоне приема НПВП*

Автор	Число эпизодов осложнений	Контрольная группа	ОР (ДИ)
M. Griffin и соавт. [327]	1415	7063	4,1 (3,—4,7)
L. Garcia Rodriguez и соавт. [328]	1457	10 000	4,7 (3,8–5,7)
M. Langman и соавт. [329]	1144	2115	4,5 (3,6–5,6)
S. Perez-Gutthan и соавт. [330]	1377	10 000	4,3 (3,7–5,0)
L. Garcia Rodriguez и соавт. [331]	1505	20 000	4,4 (3,7–5,3)
J. Laporte и соавт. [332]	2813	7193	8,2 (7,1–9,5)

Таблица 9. *Частота серьезных осложнений со стороны ЖКТ (госпитализации, связанные с желудочно-кишечными кровотечениями и перфорацией язв) по данным длительного многолетнего наблюдения*

Автор	Характеристика	Длительность наблюдения	Частота госпитализаций по поводу желудочно-кишечного кровотечения и перфораций (на 100 пациентов/год)
F. Wolfe и D. Hawley [333]	2131 больных РА и ОА	13 лет	0,5 и 0,58
J. Fries [334]	ARAMIS (>5000 больных РА)	8 лет	1,2–2,2 (в среднем 1,5)

### **Риск развития НПВП-гастропатии на фоне приема различных НПВП и аспирина в низких дозах**

Согласно современным представлениям чем ниже селективность препарата в отношении ЦОГ-2, тем выше вероятность развития патологии ЖКТ при его применении. Имеется ряд исследований, оценивающих риск развития серьезных ЖКТ-осложнений раздельно по НПВП. Согласно метаанализу [344] риск развития серьезных осложнений нарастает в ряду нНПВП следующим образом: ибупрофен < диклофенак < напроксен < индометацин < пироксикам (табл. 11).

Данные другого метаанализа свидетельствуют о наиболее высоком риске развития желудочно-кишечных осложнений на фоне приема индометацина (ОР 2,25), затем напроксена (ОР 1,83), диклофенака (ОР 1,73), пироксикама (ОР 1,66), ибупрофена



Таблица 10. Частота летальных исходов, связанных с приемом НПВП

Автор	Характеристика исследований	Результат
J. Fries [335] G. Singh [336]	ARAMIS (около 2500 больных РА)	Ежегодно от желудочно-кишечного кровотечения и перфорации умирали 0,22% больных РА и 0,11% с ОА; у 6% больных РА являлось непосредственной причиной гибели
M. Allison и соавт. [337]	Анализ аутопсийного материала 713 больных, 249 из которых не менее 6 мес принимали НПВП	Желудочно-кишечное кровотечение и перфорация явились причиной смерти у 5,6% лиц, принимавших НПВП (2,6% в контрольной группе)
L. Lipworth и соавт. [338]	113 538 больных, принимавших ибупрофен (анализ за 12 лет)	Частота гибели от желудочно-кишечных кровотечений в 3 раза выше, чем в популяции
В.Н. Сорочкая, А.Е. Каратеев [339]	Анализ причин 80 летальных исходов у больных РА, системная красная волчанка (СКВ), АС	Желудочно-кишечные кровотечения и перфорация – непосредственная причина гибели 13,8% пациентов
R. Thomsen и соавт.[340]	Оценка частоты летальных исходов у 2025 больных, поступивших в стационар с ЖКТ- кровотечением, индуцированным НПВП	263 (13%)
R. Thomsen и соавт.[341]	Оценка частоты летальных исходов у 783 больных, поступивших в стационар с перфорацией язвы, индуцированной НПВП	298 (38%)

(ОР 1,43) и мелоксикама (ОР 1,24). Риск желудочно-кишечных кровотечений становится максимальным при приеме большинства НПВП в среднем к 84-му дню лечения, а для индометацина – в течение первых 7 дней [345]. Материалы недавних популяционных исследований свидетельствуют о более низком риске поражения ЖКТ при использовании таких нНПВП, как ацеклофенак и ибупрофен (табл. 12) [332, 346].

По данным популяционных исследований, прием кеторолака ассоциировался с более высоким риском желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с другими НПВП. Однако, по данным РКИ, в котором изучалась безопасность кратковременного приема кеторолака, диклофенака и кетопрофена у 11 245 больных после «больших» хирургических операций на фоне приема кеторолака не было зарегистрировано ни одного эпизода ЖКТ-кровотечения и 4 отмечено на фоне приема препаратов сравнения [347].

Нет достоверных данных, основанных на результатах хорошо организованных РКИ, свидетельствующих о существенной разнице в частоте серьезных осложнений со стороны ЖКТ на фоне приема различных сНПВП. Тем не менее, по данным эпидемиологического исследования (1 300 000 пациентов/год), частота ЖКТ-кровотечений на фоне приема целекоксиба существенно меньше, чем при использовании мелоксикама.

Таблица 11. Риск развития осложнений со стороны ЖКТ, связанный с приемом НПВП (D. Henry[344])

Препарат	Число исследований, включенных в метаанализ	Уровень риска
Ибупрофен	11	1
Диклофенак	9	2,3
Дифлунизал	2	3,5
Фенопрофен	2	3,5
Аспирин	6	4,8
Сулиндак	5	6
Напроксен	11	7
Индометацин	12	8
Пироксикам	11	9
Кетопрофен	7	10,3
Толметин	2	11
Азапропазон	2	11,7

Так, принимая за 1,0 риск развития ЖКТ-кровотечения при использовании нНПВП, после пересчета данных с учетом факторов риска (сНПВП чаще назначались у больных с высоким риском), аналогичный риск оценили для мелоксикама как 0,86, а для целекоксиба – 0,38 [348]. С другой стороны, по данным ретроспективного анализа, частота выявления «эндоскопических» язв и множественных эрозий у больных РЗ ( $n=810$ ), принимавших целекоксиб, мелоксикам и нимесулид, достоверно не различалась [349].

Аспирин в низких дозах, используемый для профилактики сосудистых тромбозов, также способен вызывать развитие серьезных осложнений со стороны ЖКТ [350].

Согласно результатам метаанализа данных 24 РКИ (более 66 000 больных), в которых сравнивалась частота ЖКТ-кровотечений у лиц, принимавших аспирин, плацебо или не получавших терапии, частота этого осложнения на фоне приема аспирина в низких дозах более чем в 1,5 раза выше по сравнению с лицами, не получающими этот препарат и другие НПВП. Она составила 2,47% vs 1,42% в контрольной группе (ОР 1,68), в том числе для аспирина в дозе < 163 мг – 2,3% vs 1,45% (ОР 1,59) [351]. Комбинация НПВП (как нНПВП, так и сНПВП) и аспирина в низких дозах увеличивает риск развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ [352–356]. Поэтому подобную комбинацию считают одним из наиболее важных факторов риска НПВП-гастропатии. Полагают, что НПВП блокируют ЦОГ-2-зависимый синтез аспирина-индуцированного «цитопротективного» липоксина, что приводит к усилению повреждения СО желудка [33].

По данным когортного исследования, в котором оценивалась частота серьезной патологии ЖКТ у лиц, применявших безрецептурные НПВП в низких дозах (11 957 – напро-

Таблица 12. Риск развития желудочно-кишечного кровотечения при приеме НПВП

Препарат	Исследование Laporte[332]: 2813 больных; 7193 больных в контрольной группе (Италия и Испания)	Исследование Hippisley-Cox[346]: 9407 осложнений (язвы, желудочно-кишечное кровотечение, перфорации); 88 867 контроль (Великобритания)
Парацетамол	1,2	—
Метамизол	1,9	—
Ацеклофенак	1,4	—
Ибупрофен	3,1	1,42
Диклофенак	3,7	1,96
Пироксикам	15,5	—
Кеторолак	24,7	—
Напроксен	—	2,12
Другие НПВП	—	1,75

ксен и 38 507 — ибупрофен), сопутствующий прием аспирина в низких дозах существенно повышал риск осложнений (ОР) — с 1,54 до 2,07 и с 1,38 до 3,36 соответственно [357].

В то же время, по данным популяционных исследований, комбинация сНПВП (целекоксиб) с аспирином в низких дозах реже (примерно на 50%) вызывает тяжелые осложнения со стороны ЖКТ по сравнению с НПВП [355]. О более высокой безопасности целекоксиба (при сочетанном приеме с аспирином в низких дозах) в отношении поражения ЖКТ по сравнению с приемом НПВП свидетельствуют данные метаанализа РКИ целекоксиба [356]. Согласно данным многоцентрового РКИ у здоровых людей, не инфицированных *H. pylori* ( $n=662$ , средний возраст 58 лет), прием целекоксиба, 200 мг/сут в сочетании с аспирином в дозе 81 мг/сут чаще вызывал развитие язв желудка и/или ДПК (18/257, 7%,  $p=0,016$ ), чем плацебо в сочетании с аспирином (2/129, 1,6%), однако значительно реже, чем комбинация напроксена, 1000 мг/сут, и аспирина (65/257, 25,3%),  $p<0,001$ . При этом частота язв ДПК у добровольцев, принимавших целекоксиб и аспирин, была фактически такой же, как у лиц, принимавших плацебо (1,2% vs 0,8%,  $p=0,616$ ) [358].

### Селективные НПВП и риск развития НПВП-гастропатии

Основное достоинство сНПВП заключается в большей безопасности в плане развития осложнений со стороны ЖКТ по сравнению с НПВП. Они реже вызывают желудочно-кишечные кровотечения и перфорации, эндоскопические язвы желудка и ДПК, поражение тонкой кишки, а также диспепсию [359–361] (уровень А).

В таблицах 13–15 представлены основные доказательства этого положения, относящиеся к сНПВП, которые присутствуют на российском фармакологическом рынке в настоящее время, — целекоксибу, мелоксикаму и нимесулиду.

Таблица 13. Основные исследования безопасности целекоксиба

РКИ, автор	Характеристика исследования	Срок	Конечные точки	Результаты	Примечание
CLASS [352]	Больные с ОА и РА. Сравнение: целекоксиб, 800 мг ( $n=3987$ ), vs диклофенак, 150 мг ( $n=1996$ ) и ибупрофен, 2400 мг ( $n=1985$ )	6 мес	Частота серьезных осложнений со стороны ЖКТ	Желудочно-кишечные кровотечения и перфорация у 0,76% vs 1,45% (недостаточно), среди получавших аспирин 2,01% vs 2,1% ( $p=0,92$ ), не получавших 0,44% vs 1,27% ( $p<0,05$ )	Сопутствующий прием аспирина $\leq 325$ мг ~20%, ГК ~30%. Самое большое число «выпаждений» в ходе РКИ НПВП: закончили исследование 57% больных
SUCCESS-1 [362]	При ОА. Сравнение: целекоксиб, 200 и 400 мг ( $n=8800$ ) vs диклофенак, 100 мг и напроксен, 1000 мг ( $n=4394$ )	3 мес	Частота серьезных осложнений со стороны ЖКТ	Желудочно-кишечные кровотечения и перфорации язв у 2 vs 7 больных ( $p=0,008$ )	Сопутствующий прием аспирина $\leq 325$ мг у 7,1%
L. Simon и соавт. [215]	При РА ( $n=659$ ). Сравнение: целекоксиб, 200, 400 и 800 мг/сут vs напроксен, 1000 мг/сут vs плацебо	3 мес	Частота язв, выявленных при ЭГДС	У получавших целекоксиб 4% vs 25% на фоне приема напроксена ( $p<0,001$ )	—
P. Emery и соавт. [216]	При РА ( $n=400$ ). Сравнение: целекоксиб, 400 мг/сут vs диклофенак, 150 мг/сут	6 мес	Частота язв, выявленных при ЭГДС	У получавших целекоксиб 4% vs 15% на фоне приема диклофенака ( $p<0,001$ )	—

Таблица 14. Основные исследования безопасности мелоксикама

Исследование, автор	Характеристика исследования	Срок	Конечные точки	Результаты
MELISSA [363]	При ОА ( $n=9323$ ). Сравнение: мелоксикам, 7,5 мг vs диклофенак, 100 мг	4 нед	Частота серьезных осложнений со стороны ЖКТ	Желудочно-кишечное кровотечение и перфорация: 5 vs 7 (недостаточно)
SELECT [364]	При ОА ( $n=8656$ ). Сравнение: мелоксикам, 7,5 мг vs	4 нед	Частота серьезных осложнений со стороны ЖКТ	Желудочно-кишечное кровотечение и перфорация: 7 vs 16 ( $p<0,05$ )

пироксикам, 10 мг	
D. Yocum и соавт. [365]	<p>При ОА (<math>n=774</math>). Сравнение: мелоксикам, 3,75; 7,5 и 15 мг vs диклофенак, 100 мг vs плацебо</p> <p>3 мес</p> <p>Частота осложненных со стороны ЖКТ</p> <p>Только 1 желудочно-кишечное кровотечение на фоне приема мелоксикама, 15 мг. Суммарно осложнения со стороны ЖКТ у 19,0% vs 28,0% (<math>p&lt;0,05</math>)</p>
D. Furst и соавт. [366]	<p>При РА (<math>n=894</math>). Сравнение: мелоксикам, 7,5; 15 и 22,5 мг vs диклофенак, 100 мг vs плацебо</p> <p>3 мес</p> <p>Частота осложненных со стороны ЖКТ</p> <p>Не было желудочно-кишечных кровотечений и перфораций, суммарно осложнения со стороны ЖКТ у 23,2–32,0% (недостаточно)</p>

Таблица 15. Основные исследования безопасности нимесулида

Автор	Характеристика исследования	Срок	Конечные точки	Результаты на фоне приема
A. Comferti и соавт. [367]	Анализ 10 608 сообщений о побочных эффектах лекарств (Италия)	1988–2000 гг.	Сравнение частоты сообщений о ЖКТ-осложнениях	На фоне приема нимесулида – 10,4%, диклофенака – 21,2%, кетопрофена – 21,7%, пироксикама – 18,6%
О.Н. Миндюкин [368]	Когортное исследование: нимесулид, 200 мг/сут, у больных РЗ ( $n=600$ )	1–3 мес	Частота ЖКТ-осложнений	Нет желудочно-кишечных кровотечений и перфораций. Суммарная частота ЖКТ-осложнений ~9%
A.Е. Каратеев и соавт. [369]	Открытое РКИ: нимесулида, 200 мг и диклофенака, 100 мг, свечи, у больных после заживления НПВП-индуцированных язв и множественных эрозий ( $n=40$ )	2 мес	Частота рецидивов язв и множественных эрозий	5,6% vs 33,3% ( $p<0,05$ )
F. Vadburg [370]	Когортное исследование: прием нимесулида ( $n=3807$ ), диклофенака ( $n=3553$ ) и ибупрофена ( $n=1470$ ) в общей практике (Ирландия)	77,8% – прием менее 2 нед	Частота ЖКТ-осложнений	На фоне приема нимесулида – 8,0%, диклофенака – 12,1% ( $p<0,05$ ), ибупрофена – 8,6% (недостаточно)

Таким образом, безопасность целекоксиба доказана серией масштабных и длительных РКИ. По сравнению с НПВП опасные осложнения (кровотечения, перфорации и нарушения проходимости ЖКТ) возникают на фоне приема этого препарата достоверно реже (примерно на 50%), что подтверждается результатами метаанализа R. Моог и соавт [356] (данные 31 РКИ, всего 39 605 больных). По данным крупных РКИ, основанных на динамическом эндоскопическом контроле, целекоксиб в 3–4 раза реже вызывает развитие «эндоскопических» язв желудка и/или ДПК.

Основным доказательством безопасности мелоксикама служат результаты кратковременных (4–12 нед) РКИ, в ходе которых он сравнивался с различными НПВП. Суммарная частота осложнений со стороны ЖКТ при приеме мелоксикама была достоверно ниже, чем при приеме НПВП, однако лишь в 1 РКИ (SELECT) было получено достоверное отличие по частоте желудочно-кишечных кровотечений и перфораций язв. Тем не менее, по данным 2 метаанализов, использование мелоксикама ассоциируется с 50% снижением риска развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ по сравнению с НПВП [371, 372].

Доказательства безопасности нимесулида основаны главным образом на наблюдательных когортных исследованиях. Имеются единичные РКИ, в ходе которых продемонстрировано достоверное снижение частоты осложнений со стороны ЖКТ на фоне приема этого препарата [367–370].

Крупные РКИ безопасности мелоксикама и нимесулида, оценивающие динамику эндоскопической картины ЖКТ, не проводились.

#### **Лекарственная форма НПВП и риск развития НПВП-гастропатии**

Применение НПВП в виде ретардных форм, кишечнорастворимых таблеток и ректальных свечей не снижает риск развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ (уровень В). Данное положение базируется на данных ряда ретроспективных когортных исследований [330, 331, 373] (табл. 16).

Таблица 16. Риск развития тяжелых осложнений со стороны ЖКТ в зависимости от форм НПВП [373]

Форма НПВП	Число больных	ОР
Обычные таблетки	13 1139	3,25 (2,9–3,7)
Ретардные формы	29 035	4,23 (3,2–5,5)
Кишечно-растворимые таблетки	14 297	3,58 (2,2–5,5)
Свечи	4 659	8,47 (4,4–14,8)

По данным А.Е. Каратеева и В.А. Насоновой [343], частота выявления язв и множественных эрозий у больных, принимавших НПВП в виде свечей ( $n=343$ ), составила 22,7%, у больных, принимавших НПВП перорально ( $n=3574$ ), – 18,1% ( $p<0,05$ ).

#### **Особенности и диагностика НПВП-гастропатии**

Характер патологии верхних отделов ЖКТ, возникающей на фоне приема НПВП, не имеет особенностей. Наиболее частыми изменениями, выявляемыми при ЭГДС, являются эрозии (нередко множественные) или язвы антрального отдела желудка [374, 375].

Соотношение язв желудка и ДПК и размеры язв, возникающих на фоне приема НПВП, оцениваются по результатам РКИ, в которых изучался профилактический эффект гастропротекторов по сравнению с плацебо, а также по эндоскопической картине у больных, включенных в РКИ, оценивающих эффективность противоязвенного лечения, или других наблюдательных исследованиях. Согласно этим данным соотношение язв желудка и ДПК у больных с НПВП-гастропатией составляет 1,5/2,0: 1, а сочетанные язвы желудка и ДПК составляют около 5% от общего числа НПВП-индуцированных язв. Около 20% больных имеют размер язв > 10 мм [376–382] (табл. 17).

Таблица 17. *Преимущественная локализация и размеры НПВП-индуцированных язв*

Исследование, автор	Соотношение язв	Размеры язв
D. Graham и соавт. [376]: сравнение при приеме мизопростола и плацебо (плацебо: n=323)	Язва желудка/ДПК – 1,7:1	–
J. Raskin и соавт. [377]: сравнение при приеме мизопростола и плацебо (плацебо: n=454)	Язва желудка/ДПК – 2,1:1	–
OPPULENT и SCUR [378, 379] (плацебо: n=176)	Язва желудка/ДПК – 1,5 : 1	–
A. Taha и соавт. [380] (плацебо: n=94)	Язва желудка/ДПК – 1,5 : 1	–
ASTRONAUT [381]	Язва желудка/ДПК/сочетанные язвы – 1,72 : 1 : 0,08	< 5 мм – 13,4%, от 5 до 9 мм – 53,3%, ≥10 мм – 33,2%
OMNIUM1 [382]	Язва желудка/ДПК/сочетанные язвы – 2,04 : 1 : 0,09	> 5 мм у 83%
A.Е. Каратеев и В.А. Насонова [343] (всего 763 больных с НПВП-индуцированными язвами)	Язва желудка/ДПК/сочетанные язвы – 1,3 : 1 : 0,1	< 10 мм – 82,5%, от 10 до 20 мм – 14,6%, > 2 см 2,9%

У большинства больных НПВП-гастропатия развивается в течение первых 3 мес от начала приема этих препаратов [383,384]. Развитие НПВП-индуцированных язв может не сопровождаться выраженными гастралгиями и диспепсическими явлениями, а в ряде случаев протекать бессимптомно («немые язвы») [314]. Однако у пациентов, предъявляющих жалобы на неприятные ощущения со стороны ЖКТ, серьезные осложнения со стороны ЖКТ выявляются чаще, чем у тех, кто не испытывает неприятных ощущений [343].

НПВП-индуцированные язвы и эрозии в случаях, когда прием вызвавших их препаратов продолжается, склонны к рецидивированию. Частота рецидивов НПВП-индуцированных язв и множественных эрозий у больных в контрольных группах (прием плацебо – гастропротектора) при периоде наблюдения 3 и 6 мес

составила соответственно 49 и 58% [378, 385]. По данным А.Е. Каратеева и В.А. Насоновой [343], при наблюдении более 1 года рецидивы НПВП-индуцированных язв отмечаются у 40% больных.

Методы ранней диагностики не разработаны. Основным подходом к выявлению или исключению наличия эрозивно-язвенных изменений ЖКТ у больных, принимающих НПВП, является ЭГДС. Вспомогательное значение может иметь исследование кала на «скрытую» кровь [374, 375].

### Факторы риска НПВП-гастропатии

Прогнозировать развитие НПВП-гастропатии позволяют так называемые факторы риска, выявленные при анализе данных ретроспективных исследований больших групп пациентов с этой патологией [342, 386, 387] (табл. 18, 19). Наличие подобных факторов ассоциируется с увеличением риска серьезных осложнений со стороны ЖКТ на популяционном уровне. Целесообразно проведение эндоскопического исследования всем больным, имеющим факторы риска, через 1–3 мес после начала приема НПВП.

Таблица 18. Факторы риска НПВП-гастропатии

Исследование, автор	Факторы риска
L. Lain [342]	<p><b>Основные:</b> язвенный анамнез пожилой возраст</p> <p><b>Дополнительные:</b> прием антикоагулянтов прием в высоких дозах или нескольких НПВП прием аспирина в низких дозах прием ГК</p>
G. Singh и S. Triadafilopoulos [386]	<p><b>Определенные:</b> пожилой возраст язвенный анамнез прием НПВП в высоких дозах прием нескольких НПВП одновременно сопутствующий прием ГК сопутствующий прием антикоагулянтов коморбидные заболевания</p> <p><b>Вероятные:</b> инфицирование <i>H. pylori</i> курение прием алкоголя</p>
A. Lanas [387]	<p>язвенное кровотечение в анамнезе язвенный анамнез возраст &gt;60 лет прием НПВП в высоких дозах прием 2 НПВП и более, включая аспирин в низких дозах сопутствующий прием антикоагулянтов, ГК, антитромбоцитарных агентов инфицирование <i>H. pylori</i> диспепсия</p>



Таблица 19. Значение основных факторов риска НПВП-гастропатии [374]

Факторы риска	ОР развития серьезных ЖКТ-осложнений
Наличие язвенного анамнеза	13,3
Одновременный прием НПВП различных групп (включая аспирин в низких дозах)	9,0
Прием НПВП в высоких дозах	7,0
Прием антикоагулянтов	6,4
Пожилой возраст (> 70 лет)	5,6
Прием ГК в высоких дозах	2,2

### Классификация НПВП-гастропатии

Общепризнанной классификации патологии ЖКТ, связанной с приемом НПВП, не разработано. Согласно МКБ-10 НПВП-индуцированные язвы относятся к пептическим язвам. Для кодировки следует использовать код патологии: язва (эрозия) желудка – К25, язва (эрозия) ДПК – К26, диспепсия – К30 и код причины, вызвавшей развитие данной патологии (лекарственного средства): салицилаты – Y45,1, производные пропионовой кислоты – Y45,2, другие НПВП – Y45,3, иные анальгетические, противовоспалительные и жаропонижающие средства (в частности, метамизол натрия) – Y45,8. Пример кодировки: Y45,3/K26 (язва желудка, возникшая на фоне приема диклофенака).

Некоторые авторы [388] относят данную патологию к «язвенной болезни», ulcer disease. В России разделяют понятия «язвенная болезнь» и «лекарственные язвы», относя последние к «симптоматическим язвам» [389, 390].

Для унификации данных ЭГДС в ходе клинических испытаний часто используют техническую модифицированную классификацию F. Lanza, оценивающую в баллах выраженность изменений СО от единичных геморрагий до осложненной язвы (табл. 20) [391].

Таблица 20. Шкала F. Lanza для учета «эндоскопических изменений» [391]

Счет	Изменения
0	Нет
1	1 геморрагия или эрозия
2	Более 1 геморрагии или эрозии
3	Единичные участки геморрагий или эрозий
4	Сливающиеся эрозии и геморрагии или язва

Диагноз НПВП-гастропатии устанавливается на основании выявления эрозий и/или язвы желудка или ДПК, либо при развитии желудочно-кишечных кро-

вотечений, обнаруженных с помощью ЭГДС или иным методом, в хронологической связи с приемом НПВП.

Для ранней диагностики НПВП-гастропатии необходим тщательный сбор анамнеза для выявления факторов риска (см. табл. 18). Осмотр больного, пальпация и перкуссия обычно позволяют обнаружить неспецифические симптомы, выявляющиеся при патологии верхних отделов ЖКТ различного генеза и характера, и могут иметь значение для исключения гастроэнтерологических заболеваний, не связанных с приемом НПВП.

Лабораторные и инструментальные исследования включают анализ кала на «скрытую» кровь (скрытое желудочно-кишечное кровотечение, которое может быть связано с НПВП-гастропатией), а чтобы установить тяжесть кровопотери, требуется определить концентрацию гемоглобина, число эритроцитов, гематокрит, показатели обмена железа.

### Дифференциальный диагноз НПВП-гастропатии

Следует дифференцировать НПВП-индуцированные язвы и пептическую язву, ассоциированную с *H. pylori*. (табл. 21).

Таблица 21. Дифференциальная диагностика НПВП-гастропатии и язвы, ассоциированной с *H. pylori*

Особенности	НПВП-гастропатия	Язва, ассоциированная с <i>H. pylori</i>
Преимущественная локализация	Антральный отдел желудка	ДПК
Связь с приемом НПВП	Возникает на фоне приема НПВП	Возникает до начала приема НПВП
Возраст пациентов	Преимущественно пожилой	Преимущественно молодой
Состояние СО желудка	Умеренно или минимально выраженные признаки воспаления СО	Хронический активный гастрит
Субъективные жалобы	Часто выражены умеренно или отсутствуют	У большинства больных имеются типичные жалобы
Эффективность антихеликобактерной терапии для предотвращения рецидивов	Сомнительная	Высокая

### Заключение

- Использование любых НПВП связано с определенным риском развития серьезных ЖКТ-осложнений (уровень А). Так, в сравнении с лицами, не принимающими НПВП и аспирина в низких дозах, прием нНПВП в 4 раза увеличивает риск развития язв верхних отделов ЖКТ и желудочно-кишечного кровотечения и в 2–3 раза — риск гибели от серьезных ЖКТ-осложнений. Клинически выраженные язвы, кровотечение и перфорации возникают в течение года у 0,5–1,5% больных, регулярно принимающих нНПВП. От развившегося ЖКТ-кровотечения погибают более 10%, а от перфорации — более 30% больных.

- Среди нНПВП более безопасными считаются ибупрофен, диклофенак и ацеклофенак (уровень В).

- Наименьший риск развития серьезных ЖКТ-осложнений отмечают при использовании сНПВП — цекококсиба, мелоксикама и нимесулида, по сравнению с любыми нНПВП (уровень А).

- К основным факторам риска НПВП-гастропатии относят язвенный анамнез, возраст >65 лет, сопутствующий прием аспирина в низких дозах и иных средств, влияющих на свертываемость крови.

- Для НПВП-гастропатии характерно развитие малосимптомных или бессимптомных язв и/или множественных эрозий, локализованных в антральном отделе желудка, наиболее часто — в первые 3 мес от начала приема НПВП.

- Основным методом диагностики НПВП-гастропатии является эндоскопическое исследование.

### **Лечение НПВП-гастропатии**

Накоплен большой опыт применения различных групп противоязвенных препаратов для лечения НПВП-индуцированных язв. Основные лекарственные средства, которые используют с этой целью, — H<sub>2</sub>-блокаторы, ИПП и мизопростол (синтетический аналог ПГ E<sub>2</sub>). Данные по их эффективности, полученные в ходе РКИ, представлены в таблице 22.

НПВП-индуцированные язвы ДПК существенно лучше поддаются противоязвенному лечению по сравнению с язвами желудка. Даже при использовании наиболее эффективных лекарств, таких как ИПП, в течение 8 нед не удается добиться рубцевания язв желудка примерно у 15% больных. Проводился специальный анализ факторов, которые влияют на эффективность ИПП при НПВП-индуцированных язвах. Так, отрицательное влияние на скорость рубцевания оказывает локализация язв в желудке, большие размеры язв, курение, отсутствие *H. pylori*, а также сопутствующий прием лекарств, снижающих темпы репаративных процессов, — цитотоксических препаратов и ГК [392, 393]. Имеются данные, подтверждающие, что комбинация ИПП и гастропротективных средств (препараты висмута) позволяет повысить эффективность противоязвенного лечения при этой патологии [393].

### **Заключение**

- У большинства больных прекращение приема НПВП само по себе не приводит к рубцеванию НПВП-индуцированных язв, но может повышать эффективность противоязвенной терапии. Длительность курсовой терапии должна быть не менее 4 нед, а при больших размерах и локализации язв в желудке — 8–12 нед.

- H<sub>2</sub>-блокаторы в стандартных дозах эффективны в лечении НПВП-индуцированных язв и эрозий ДПК, но не желудка (уровень А).

- Мизопростол в дозе 200 мкг 4 раза в сутки эффективен в лечении НПВП-индуцированных язв желудка и ДПК (уровень А).

- ИПП (омепразол, лансопразол, эзомепразол) эффективны в лечении НПВП-индуцированных язв желудка и ДПК (уровень А). ИПП превосходят по своему лечебному действию блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминорецепторов и мизопростол (уровень А).

- Факторами, снижающими эффективность ИПП, являются локализация язв в желудке, большие размеры язв, курение, отсутствие *H. pylori*, сопутствующий прием цитотоксических препаратов и ГК. Данные о преимуществах какого-либо отдельного препарата из группы ИПП отсутствуют. Эффективность противоязвенной терапии может быть повышена путем комбинации ИПП с препаратами висмута (уровень С).

Таблица 22. Результаты РКИ фармакотерапии НПВП-гастропатии

Исследование, автор	Характеристика исследования	Срок	Конечные точки	Результаты
G. Tildesley и соавт. [394]	243 больных с НПВП-индуцированными язвами. Группы: 1-я – лечение ранитидином, 300 мг; и продолжение НПВП, 2-я – лечение ранитидином, 300 мг и отмена НПВП, 3-я – плацебо и отмена НПВП	4 нед	Рубцевание язв	Язвы ДПК: 61% vs 81% vs 42% ( $p<0,05$ только 2-я группа/плацебо) Язвы желудка: 67% vs 68% vs 47% (недостоверно)
V.J. Lancaster-Smith и соавт. [395]	190 больных с НПВП-индуцированными язвами. Группы: 1-я – лечение ранитидином, 300 мг; и продолжение НПВП, 2-я – лечение ранитидином, 300 мг; и отмена НПВП	8 нед	Рубцевание язв	Язвы ДПК: 84% vs 100% Язвы желудка: 63% vs 95% Срок 12 нед: в 1-й группе – язвы желудка зарубцевались у 79%
OMNIVUM [382] Фаза I	935 больных с НПВП-индуцированными язвами и множественными эрозиями. Группы: 1-я – лечение омепразолом, 20 мг; 2-я – лечение омепразолом, 40 мг; 3-я – лечение мизопростолом, 800 мкг	8 нед	Рубцевание язв и эпителизация эрозий	Язвы ДПК: 92% vs 88% vs 81% ( $p<0,05$ ). Язвы желудка: 84% vs 87% vs 73% (недостоверно) Множественные эрозии: 86% vs 77% vs 89% ( $p<0,05$ )
ASTRONAUT [381] Фаза I	541 больной с НПВП-индуцированными язвами и множественными эрозиями. Группы: 1-я – лечение омепразолом, 20 мг; 2-я – лечение омепразолом, 40 мг; 3-я – лечение ранитидином, 300 мг	8 нед	Рубцевание язв и эпителизация эрозий	Язвы ДПК: 92% vs 88% vs 81% ( $p<0,05$ ) Язвы желудка: 84% vs 87% vs 64% ( $p<0,001$ ) Множественные эрозии: 89% vs 86% vs 77% (недостоверно)
D. Campbell и соавт. [396]	2 однопитных РКИ, 692 больных с НПВП-индуцированными язвами и множественными эрозиями. Группы: 1-я – лечение лансопразолом, 30 мг; 2-я – лечение лансопразолом, 15 мг; 3-я – лечение ранитидином, 300 мг	8 нед	Рубцевание язв и эпителизация эрозий	Язвы суммарно: 74% vs 66% vs 50% ( $p<0,001$ )
J. Goldstein и соавт. [397]	809 больных с НПВП-индуцированными язвами. Группы: 1-я – лечение эзомепразолом, 20 мг; 2-я – лечение эзомепразолом, 40 мг; 3-я – лечение эзомепразолом, 80 мг	8 нед	Рубцевание язв	Язвы суммарно: 86,6% vs 88,6% vs 75,3% ( $p<0,05$ )

<p>празолом, 40 мг, 3-я – лечение ранитидином, 300 мг</p>	<p>И.В. Маев и соавт. [398]</p>	<p>63 больных с НПВП-индуцированными язвами или эрозиями. Группы: 1-я – лечение омепразолом, 40 мг + коллоидный субцитрат висмута, 240 мг, 2 раза в день, 2-я – лечение омепразолом, 40 мг</p>	<p>4 нед</p>	<p>Рубцевание язв и эпителизация эрозий</p>	<p>2 нед – 56,7% vs 30,3% (<math>p &lt; 0,05</math>) 4 нед – 100% vs 93,9% (недостаточно)</p>
<p>285 больных, инфицированных <i>H. pylori</i> с НПВП-индуцированными язвами или выраженной диспепсией. Группы: 1-я – проведена эрадикация (омепразол, 20 мг, кларитромицин, 1 г, амоксициллин, 2 г в течение 7 дней), 2-я – плацебо.</p>	<p>NEPR [399] Фаза I</p>		<p>8 нед</p>	<p>Рубцевание язв</p>	<p>72% vs 100% (<math>p &lt; 0,05</math>)</p>
<p>195 больных с НПВП-индуцированными язвами, осложненными желудочно-кишечными кровотечениями, инфицированными <i>H. pylori</i>. Группы: 1-я – лечение омепразолом, 20 мг + эрадикация, 2-я – лечение только омепразолом, 20 мг</p>	<p>F. Chan и соавт. [400]</p>		<p>8 нед</p>	<p>Рубцевание язв</p>	<p>83% vs 86% (недостаточно)</p>
<p>66 больных, инфицированных <i>H. pylori</i> с НПВП-индуцированными язвами. Группы: 1-я – эрадикация (омепразол, 40 мг, кларитромицин, 1 г, амоксициллин, 2 г в течение 10 дней), 2-я – омепразол, 40 мг</p>	<p>А.Е. Каратеев и соавт. [401] (открытое РКИ)</p>		<p>4 нед</p>	<p>Рубцевание язв и эпителизация эрозий</p>	<p>Язвы и эрозии суммарно: 88% vs 95% (недостаточно)</p>

- Эрадикация *H. pylori* не ускоряет заживления НПВП-индуцированных язв (уровень А).

### **Профилактика НПВП-гастропатии**

Целью профилактики является предотвращение серьезных осложнений со стороны ЖКТ, появления или рецидивов язв и эрозий у больных, принимающих НПВП и/или аспирин в низких дозах. Поскольку именно у лиц, имеющих факторы риска НПВП-гастропатии, наблюдается увеличение частоты этих осложнений, проведение профилактических мероприятий рекомендуется именно этим пациентам.

Основное значение имеет рациональное использование НПВП с учетом индивидуальных особенностей пациента, клинической ситуации и фармакологических свойств препаратов, и особенно наличия факторов риска НПВП-гастропатии. НПВП следует назначать в минимальных дозах, необходимых для достижения предполагаемого терапевтического эффекта, по возможности избегая неблагоприятных сочетаний с препаратами, способными увеличить риск развития осложнений со стороны ЖКТ (см. ниже).

Как уже было показано, использование НПВП в форме свечей не снижает риск развития НПВП-гастропатии. Нет данных, что использование определенных пищевых продуктов (рекомендации «запивать молоком, киселем» и т.п.), фитопрепаратов или биологически активных добавок (БАД) способно снизить риск развития осложнений со стороны ЖКТ на фоне приема НПВП.

### **Значение сНПВП**

Использование сНПВП позволяет существенно уменьшить вероятность развития язв, эрозий и их осложнений по сравнению с нНПВП. Поэтому назначение этих препаратов **показано** во всех случаях, когда пациент нуждается в проведении противовоспалительной и анальгетической терапии, но при этом имеет как минимум 1 фактор риска развития НПВП-гастропатии [402]. Однако использование сНПВП не устраняет возможность развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ, особенно у больных, имевших в анамнезе подобную патологию [342, 360, 403].

Результаты РКИ показали, что риск развития желудочно-кишечных кровотечений, у больных, имевших эту патологию в анамнезе, на фоне приема сНПВП такой же, как у больных, принимающих нНПВП в комбинации с профилактическими дозами ИПП [404, 405] (табл. 23).

При высоком риске осложнений (у пациентов, имевших в анамнезе желудочно-кишечное кровотечение или перфорацию язвы, при рецидивирующих НПВП-индуцированных язвах, при сочетании 2 факторов риска и более) медикаментозную профилактику НПВП-гастропатии с использованием ИПП следует проводить даже на фоне приема сНПВП [387, 403]. В ходе длительного РКИ было показано, что использование целекоксиба в комбинации с эзомепразолом позволяет полностью предотвратить рецидивы ЖКТ-кровотечения [406].

### **Выбор гастропротективных препаратов**

Профилактическое назначение гастропротективных препаратов показано всем больным, принимающим нНПВП или аспирин в низких дозах, которые имеют факторы риска НПВП-гастропатии, и больным, принимающим сНПВП при наличии серьезных факторов риска (в анамнезе желудочно-кишечное кровотечение или перфорация, рецидивирующая НПВП-индуцированная язва, сочетание 2 факторов риска и более). С учетом рецидивирующего характера НПВП-гастропатии и сохранения риска

Таблица 23. Эффективность применения с НПВП (целекоксиб) и гастропротекторов у больных с высоким риском ЖКТ-осложнений

Исследование, автор	Характеристика исследования	Сроки	Конечные точки	Результаты
F. Chan и соавт. [404]	287 больных с ЖКТ-кровотечением в анамнезе (всем проведена эрадикация <i>H. pylori</i> ). Группы: 1-я — применение целекоксиба, 400 мг, 2-я — применение дисклофенака, 150 мг + омепразол, 20 мг	6 мес	Рецидивы кровотечения	4,9% vs 6,4% (недостоверно)
K. Lai и соавт. [405]	224 больных с <i>H. pylori</i> -отрицательной картиной и язвенным анамнезом. Группы: 1-я — применение целекоксиба, 200 мг, 2-я — применение напроксена, 750 мг + лансопразол, 30 мг	6 мес	Рецидивы язв	3,7% vs 6,3% (недостоверно)
F. Chan и соавт. [406]	441 больных с ЖКТ-кровотечением в анамнезе (всем проведена эрадикация <i>H. pylori</i> ). Группы: 1-я — применение целекоксиба, 400 мг, 2-я — применение целекоксиба, 400 мг + эзомепразол, 20 мг	12 мес	Рецидивы кровотечения	0 vs 8,9% ( $p < 0,001$ )

развития тяжелых осложнений со стороны ЖКТ независимо от длительности приема этих препаратов продолжительность приема гастропротектора должна соответствовать продолжительности курса приема НПВП или аспирин в низких дозах.

Данные РКИ, касающиеся медикаментозной профилактики НПВП-гастропатии, суммированы в табл. 24.

По данным серии РКИ, антацидные препараты и сукралфат неэффективны для профилактики НПВП-гастропатии [407] (уровень А). Применение стандартных доз H<sub>2</sub>-блокаторов (ранитидин, 300 мг/сут и фамотидин, 40 мг/сут) позволяют существенно снизить риск развития или рецидивов язв и эрозий ДПК, но не желудка [380, 408, 409]. В ходе хорошо организованного РКИ было показано, что фамотидин в дозе 80 мг/сут может быть эффективен для профилактики язв желудка [380] (уровень В). Аналогичные данные в отношении ранитидина не получены [409]. Также нет определенных данных, свидетельствующих об эффективности H<sub>2</sub>-блокаторов в профилактике желудочно-кишечных кровотечений и перфорации язв у лиц, принимающих НПВП.

В ходе серии РКИ, включая масштабное исследование MUCOSA, был доказан высокий профилактический потенциал мизопростола, как в отношении развития и рецидивов НПВП-индуцированных язв желудка и/или ДПК и эрозий (уровень А), так и желудочно-кишечных кровотечений и перфорации [410, 411] (уровень А). Однако имеется зависимость между выраженностью профилактического эффекта и дозой мизопростола (200 мкг 4 раза > 200 мкг 3 раза > 200 мкг 2 раза в день) [411] (уровень А). Мизопростол

Таблица 24. Медикаментозная профилактика НПВП-гастропатии

Исследование, автор	Характеристика исследования	Сроки	Конечные точки	Результаты	Комментарий
M. Robinson и соавт. [408]	Метаанализ 4 РКИ: применение ранитидина, 300 мг и плацебо у принимающих НПВП	3–6 мес	Частота язв по данным ЭГДС	Язвы ДПК: 0–1% vs 6–8% ( $p < 0,001$ ). Язвы желудка – в 3 из 4 РКИ (недостаточно)	
S. ten Wolde и соавт. [409]	20 больших с язвенным анамнезом, принимающих НПВП. Группы: 1-я – применение ранитидина, 600 мг/сут, 2-я – плацебо	6 мес	Частота язв по данным ЭГДС	Язвы ДПК: 0 vs 4. Язвы желудка: 3 vs 6 (недостаточно)	Даже сверхвысокие дозы ранитидина не предотвращают язвы желудка
A. Taha и соавт. [380]	285 больших, принимающих НПВП. Группы: 1-я – применение фамотидина, 80 мг, 2-я – фамотидина, 40 мг, 3-я – плацебо	6 мес	Частота язв по данным ЭГДС	Язвы ДПК: 2% vs 4% vs 13% ( $p < 0,001$ ). Язвы желудка: 8% vs 13% vs 20% ( $p < 0,05$ фамотидин, 80 мг, и плацебо)	
MUCOSA [411]	8843 больших РА, принимающих НПВП. Группы: 1-я – применение – мизопростола, 200 мкг 4 раза в сутки, 2-я – плацебо	12 мес	Желудочно-кишечное кровотечение и перфорации	0,76% vs 1,5% ( $p < 0,05$ ), причем перфорации на фоне приема мизопростола возникали реже в 10 раз	Наиболее крупные РКИ гастропротекторов
J. Raskin и соавт. [377]	1618 больших, принимавших НПВП. Группы: 1-я – применение мизопростола, 800 мкг, 2-я – 600 мкг, 3-я – 400 мкг, 4-я – плацебо	6 мес	Частота язв по данным ЭГДС	Язвы ДПК: 1,4% vs 3,3% vs 2,6% vs 7,5% ( $p < 0,05$ ). Язвы желудка: 4% vs 3,9% vs 8,1% vs 15,7% ( $p < 0,05$ )	Число отмен приема мизопростола из-за нежелательных эффектов 12–20%
J. Raskin и соавт. [412]	379 больших, принимавших НПВП. Группы: 1-я – применение мизопростола, 800 мкг, 2-я – применение ранитидина, 300 мг	6 мес	Частота язв по данным ЭГДС	Язва желудка: 5,7% vs 0,6% ( $p < 0,01$ )	
N. Agrawal и соавт. [413]	253 больших, принимавших НПВП. Группы: 1-я – применение мизопростола	12 нед	Частота язв по данным ЭГДС	Язвы желудка: 1,6% vs 16% ( $p < 0,001$ )	



ла, 200 мкг 4 раза, 2-я — сукаралфата, 1 г 4 раза в сутки					
E. Acevedo и соавт. [414]	438 больных РЗ. Группы: 1-я — прием препарата Артролек®, 2-я — рофекоксиба, 50 мг	6 нед	Суммарная частота осложнений со стороны ЖКТ	18,6% vs 29,9% ( $p < 0,05$ )	Диарея: 16,2% vs 3,7% ( $p < 0,001$ )
ORPULENTI [378]	168 больных, принимающих НПВП. Группы: 1-я — применение омепразола, 20 мг; группа 2-я — плацебо	6 мес	Частота язв по данным ЭГДС	19,1% vs 35,3% ( $p < 0,05$ )	
ASTRONAUT [381] Фаза II	432 больных, принимающих НПВП, у которых в фазе I РКИ достигнуто заживление язв. Группы: 1-я — применение омепразола, 20 мг; 2-я — применение ранитидина, 300 мг	6 мес	Частота рецидивов язв по данным ЭГДС	Язвы ДПК: 0,5% vs 4%. Язвы желудка: 5% vs 16% ( $p < 0,05$ )	
OMNIUM [382] Фаза II	732 больных, принимающих НПВП, у которых в фазе I РКИ было достигнуто заживление язв. Группы: 1-я — применение омепразола, 20 мг; 2-я — применение мизопростола, 400 мкг; 3-я — плацебо	6 мес	Частота рецидивов язв по данным ЭГДС	14,6% vs 19,6% (недостоверно) vs 42,6% ( $p < 0,001$ )	Исследуемые группы включали больных с Н.рулоп-полочительным и отрицательным ответом
K. Lai и соавт. [415]	123 больных с желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе, не инфицированных <i>H. pylori</i> и принимающих аспирин в низких дозах. Группы: 1-я — применение лансопразола, 30 мг; 2-я — плацебо	12 мес	Частота рецидивов желудочно-кишечных кровотечений	2% vs 15% ( $p < 0,05$ )	
D. Graham и соавт. [385]	537 больных, принимающих НПВП, не инфицированных <i>H. pylori</i> и имевших в анамнезе язву желудка. Группы: 1-я — применение мизопростола, 800 мкг; 2-я — применение лансопразола, 15 мг; 3-я — применение лансопразола, 30 мг; 4-я — плацебо	3 мес	Частота рецидивов язв	7% vs 20% vs 18% vs 49% ( $p < 0,001$ ). Мизопростол эффективнее лансопразола ( $p < 0,05$ )	Мизопростол чаще вызывал нежелательные эффекты: 31% vs 7%, 16%, 10% ( $p < 0,05$ )
VENUS и PLUTO [416]	884 и 585 больных с РЗ, не инфицированных <i>H. pylori</i> , принимающих НПВП или сНПВП. Группы: 1-я — применение	6 мес	Частота язв по данным ЭГДС	На фоне приема нНПВП: 7% vs 5% vs 17% ( $p < 0,05$ ).	В группе плацебо частота возникновения язв была одинакова

Исследование, автор	Характеристика исследования	Сроки	Конечные точки	Результаты	Комментарий
	эзомепразола, 20 мг, 2-я – применение эзомепразола, 40 мг, 3-я – плацебо			На фоне приема сНПВП: 0,9% vs 4% vs 16,5% ( $p < 0,05$ )	при приеме сНПВП и НПВП (!)

превосходит по своему профилактическому эффекту блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминорецепторов [412] и сукралфат [413] (уровень А). Важно отметить, что у больных, не инфицированных *H. pylori*, мизопростол эффективнее ИПП для профилактики рецидивов НПВП-индуцированных язв [385] (уровень А). Однако мизопростол значительно чаще, чем другие противоязвенные препараты, вызывает побочные эффекты (прежде всего диарею) [382, 385] (уровень А). Фиксированная комбинация диклофенака и мизопростола (Артротек®) вызывает осложнения со стороны ЖКТ чаще, чем сНПВП [414] (уровень А). Учитывая неудобную схему назначения и частоту осложнений, мизопростол в настоящее время используют значительно реже ИПП [334, 342].

ИПП (омепразол, лансопризол, пантопризол, эзомепразол)\* эффективны для профилактики развития и рецидивов НПВП-индуцированных язв желудка и/или ДПК и эрозий, а также желудочно-кишечных кровотечений [378, 379, 381, 382, 415, 416] (уровень А). По своему профилактическому действию они не уступают мизопростолу [382]\*\* (уровень А) и превосходят H<sub>2</sub>-блокаторы [381] (уровень А). В настоящее время ИПП являются наиболее широкоиспользуемой в клинической практике группой гастропротекторов [334, 342, 417].

Нет определенных клинических данных, полученных в ходе хорошо организованных РКИ, свидетельствующих о преимуществах какого-либо отдельного препарата из группы ИПП перед другими [386, 387].

#### Заключение

ИПП (омепразол, лансопризол, пантопризол, эзомепразол) являются основной группой гастропротекторов, которые целесообразно использовать для профилактики НПВП-гастропатии. Они эффективны в отношении предупреждения развития и рецидивов «эндоскопических» язв желудка и ДПК (уровень А), а также ЖКТ-кровотечения (уровень В). ИПП достоверно эффективнее H<sub>2</sub>-блокаторов (уровень А) и существенно лучше переносятся, чем мизопростол.

- Мизопростол – эффективный препарат для профилактики НПВП-гастропатии, как «эндоскопических» язв любой локализации, так и ЖКТ-кровотечения и перфорации. Однако он имеет неудобную схему применения и часто вызывает побочные эффекты (диарею).

- Антацидные препараты, сукралфат и H<sub>2</sub>-блокаторы в стандартных дозах малоэффективны для профилактики НПВП-гастропатии и не должны использоваться с этой целью.

\* Нет определенных данных об эффективности рабепразола при НПВП-гастропатии.

\*\* Это положение относится только к смешанным группам пациентов, инфицированных и не инфицированных *H. pylori*.

### **Значение эрадикации *H. pylori* для профилактики НПВП-гастропатии**

Данные РКИ, касающиеся значения эрадикации *H. pylori* для профилактики развития и рецидивов НПВП-гастропатии, достаточно противоречивы [418].

По мнению ряда авторов [419], наличие *H. pylori* существенно увеличивает опасность развития НПВП-гастропатии и должно считаться одним из факторов риска этого осложнения. Однако хорошо известно, что НПВП-индуцированные язвы и эрозии желудка и/или ДПК, а также желудочно-кишечное кровотечение возникают и у пациентов, не инфицированных *H. Pylori* [342, 403, 420].

В ходе 3 РКИ было показано, что эрадикация *H. pylori*, проведенная *до начала приема НПВП*, существенно уменьшает риск развития язв после начала использования этих препаратов [421–423] (уровень А). Однако данные, свидетельствующие об эффективности данного метода профилактики осложнений со стороны ЖКТ и фармако-экономических преимуществах, отсутствуют [334, 424].

Эрадикация *H. pylori* позволяет снизить риск развития желудочно-кишечного кровотечения у больных, принимающих аспирин в низких дозах [425]. Однако в отношении НПВП-индуцированных язв она не ускоряет их заживления на фоне приема антисекреторных противоязвенных препаратов [399–401] (уровень А), не снижает риск их развития, если проводится у лиц, уже принимающих НПВП [426] (уровень А) и не снижает риск их рецидивов [397, 399] (уровень А).

Эрадикация *H. pylori* существенно уступает по своей эффективности в плане профилактики рецидивов язв и желудочно-кишечного кровотечения длительному приему ИПП [425] (уровень А).

Данные основных исследований, иллюстрирующих эти положения, представлены в табл. 25.

Основные положения, касающиеся влияния *H. pylori* на развитие НПВП-гастропатии и показания к проведению антихеликобактерной терапии у больных, принимающих НПВП, сформулированы в Маастрихтском соглашении-3 [427].

В нем, в частности, указано:

«Взаимосвязь между *H. pylori* и НПВП комплексная. Оба компонента отвечают за все пептические язвы. Они являются независимыми факторами развития пептической язвы и кровотечения, связанного с пептической язвой. Эрадикация *H. pylori* недостаточна для того, чтобы предотвратить рецидив язвенного кровотечения у принимающих НПВП из группы высокого риска. Она не улучшает заживление пептической язвы у пациентов, получающих антисекреторную терапию у лиц, продолжающих принимать НПВП.

#### **Постановления и рекомендации**

- Эрадикация *H. pylori* имеет значение у постоянно принимающих НПВП, но недостаточна, чтобы полностью предотвратить связанную с НПВП язвенную болезнь.
- Пациенты, которые впервые начинают принимать НПВП, должны быть протестированы на *H. pylori*, и если тест положительный, получить эрадикационную терапию для предотвращения пептической язвы или кровотечения:
- Пациенты, длительно принимающие аспирин, имевшие кровотечение, должны быть протестированы на *H. pylori* и, если ответ положительный, получить эрадикационную терапию.

Таблица 25. Эффективность эрадикации *H. pylori* для профилактики развития и рецидивов НПВП-гастропатии

Исследование, автор	Характеристика исследования	Сроки	Конечные точки	Результат	Комментарий
F. Chan и соавт. [421]	90 больных, не принимавших НПВП и инфицированных <i>H. pylori</i> . Группы: в 1-й проведена эрадикация (висмута субцитрат, 120 мг, тетрациклин, 500 мг и метронидазол, 400 мг 4 раза в день в течение 7 дней); во 2-й эрадикация не проводилась (плацебо в течение 7 дней), затем назначен напроксен, 750 мг/сут	8 нед	Число язв по данным ЭГДС	7% vs 26% ( $p < 0,001$ )	Использование гастропротектора (висмута субцитрат) при кратковременном приеме НПВП могло повлиять на результаты
J. Labenz и соавт. [422]	660 больных, не принимавших НПВП и инфицированных <i>H. pylori</i> . Группы: в 1-й проведена эрадикация (омепразол, 20 мг, кларитромицин, 1 г, амоксициллин, 2 г в течение 7 дней); во 2-й — аналогичный курс, но прием омепразола продолжался в течение 4 нед; в 3-й — только омепразол (эрадикация не проводилась); в 4-й плацебо. Затем всем пациентам был назначен диклофенак, 100 мг/сут	4 нед	Число язв по данным ЭГДС	1,2% vs 1,2% vs, 0 vs 5,8% ( $p < 0,05$ )	Кратковременное наблюдение
K. Lai и соавт. [426]	140 больных, длительно принимавших НПВП и инфицированных <i>H. pylori</i> . Группы: в 1-й проведена эрадикация (метронидазол, 300 мг + кларитромицин, 250 + амоксициллин, 500 мг 4 раза в день в течение 2 нед); во 2-й эрадикация не проводилась (плацебо в течение 2 нед), затем прием НПВП был продолжен	12 нед	Число язв по данным ЭГДС	9% vs 8% (недостоверно)	Режим эрадикации не включал антисекреторных или гастропротективных агентов
F. Chan и соавт. [425]	400 больных, инфицированных <i>H. pylori</i> , с осложненными язвами. 150 принимали НПВП, 250 — аспирин в низких дозах. После излечения созданы 2 группы: в 1-й проводилась эрадикация <i>H. pylori</i> , во 2-й — не проводилась, применяли омепразол, 20 мг/сут	6 мес	Частота рецидивов желудочно-кишечных кровотечений	19% vs 4% на фоне приема НПВП ( $p < 0,001$ ), 2% vs, 1% на фоне приема аспирина в низких дозах (недостоверно)	Недостоверность отличия в частоте желудочно-кишечных кровотечений среди принимающих аспирин определяется

небольшим числом наблюдений	Исходная неоднородность группы по характеру патологии ЖКТ
<p>HELIP [399] Фаза II</p> <p>Больные, успешно пролеченные по поводу НПВП-индуцированных язв в фазе I РКИ (см. выше), продолжившие прием НПВП. Группы: 1-я – прошедшие эрадикацию, 2-я – без проведения эрадикации</p>	<p>6 мес</p> <p>Число рецидивов язв по данным ЭГДС</p> <p>44% vs 47% (недостоверно)</p>
<p>А.Е. Каратеев и соавт. [401] (открытое РКИ) Фаза II</p> <p>Больные, успешно пролеченные по поводу НПВП-индуцированных язв в фазе I РКИ (см. выше), продолжившие прием НПВП. Группы: 1-я – прошедшие эрадикацию, 2-я – без эрадикации</p>	<p>4 нед</p> <p>Рецидивы язв и множественных эрозий</p> <p>50,0% vs 48,3% (недостоверно)</p>

- У пациентов, длительно получающих НПВП и при этом имеющих пептическую язву и/или язвенное кровотечение, поддерживающая терапия ИПП превосходит эрадикацию *H. pylori* в отношении предотвращения рецидивов язвы и/или кровотечения».

### Лекарственные взаимодействия и риск развития НПВП-гастропатии

Риск желудочно-кишечных кровотечений увеличивается при сочетанном применении НПВП и варфарина [428, 429]. Увеличение риска связано с несколькими механизмами: конкурентное связывание с изоферментом P450 2C9, в результате чего могут образовываться более активные энантиомеры варфарина; ингибирование ЦОГ-1-зависимой агрегации тромбоцитов, которые могут способствовать развитию кровотечений на фоне антикоагуляции, вызванной варфарином [428]. По данным фармакодинамических исследований, целекоксиб не влияет на антикоагулянтный эффект варфарина [430]. По данным исследования «случай – контроль», прием сНПВП (набуметон и мелоксикам) ассоциируется со снижением риска кровотечений по сравнению с применением нНПВП [431]. Однако в другом аналогичном исследовании достоверных различий в отношении риска кровотечений у пациентов, получавших нНПВП (ОР 1,9), целекоксиб (ОР 1,7) и рофекоксиб (ОР 2,4) не отмечено [432].

К другим препаратам, ассоциирующимся с поражением ЖКТ, относят ингибиторы обратного захвата серотонина (ИОЗС) [433, 434] и тиенопиридиновые ингибиторы АДФ-рецепторов [435]. Прием ИОЗС увеличивает риск развития ЖКТ-осложнений в 3,6 раза, а при сочетанном приеме с нНПВП риск увеличивается в 12,2 раза [433]. У пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями в анамнезе частота рецидивов на фоне лечения клопидогрелем была достоверно выше (8,6%) по сравнению с приемом аспирина и эзомеразола [436] (0,7%). Позволит ли прием сНПВП (вместо нНПВП) снизить риск желу-

дочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих перечисленные выше препараты, неизвестно.

#### **Общее заключение**

Стратегия профилактики НПВП-гастропатии определяется наличием факторов риска этой патологии, главными из которых являются пожилой возраст, язвенный анамнез и сопутствующий прием препаратов, влияющих на свертывающую систему крови.

- При умеренном риске (наличие 1 фактора риска) показано применение одного из равноценных методов профилактики — использование сНПВП или нНПВП в комбинации с гастропротектором.

- При высоком риске (наличие в анамнезе ЖКТ-кровотечения, перфорации или рецидивирующей язвы либо комбинации факторов риска) показано назначение сНПВП в комбинации с гастропротектором (ИПП).

- В любой клинической ситуации эрадикация *H. pylori* не исключает необходимости проведения профилактики НПВП-гастропатии представленными выше методами.

#### **Диспепсия, ассоциированная с приемом НПВП**

Под диспепсией, ассоциированной с приемом НПВП, следует понимать спектр различных неприятных ощущений со стороны верхних отделов ЖКТ (боли, ощущение тяжести, тошноту), возникающих на фоне приема НПВП при отсутствии повреждения СО.

Прием НПВП является самостоятельным фактором риска развития диспепсии. НПВП существенно чаще вызывают диспепсию, чем другие лекарственные препараты: метилксантины (ОР 1,8), блокаторы кальциевых каналов (ОР 1,5), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (ОР 1,4) и ГК (ОР 1,1) [437].

Патогенез диспепсии отличается от патогенеза НПВП-гастропатии и в большей степени определяется не системным, а контактным действием НПВП. Последнее связано с местным действием препаратов на мембраны эпителиоцитов, приводящего к обратной диффузии ионов водорода в СО, при этом последующее снижение рН стимулирует болевые рецепторы, локализованные в подслизистом слое [438]. Определенное значение в патогенезе диспепсии также может иметь действие НПВП на моторику ЖКТ [439]. Влияние инфекции *H. pylori* на развитие диспепсии на фоне приема НПВП не доказано [440].

#### **Эпидемиология**

Поскольку системы оценки диспепсии существенно различаются, точных данных о распространенности этой патологии нет. Различные неприятные ощущения со стороны ЖКТ возникают у 10–40% больных, регулярно принимающих НПВП, причем примерно в 10% случаев диспепсия является причиной прерывания лечения НПВП [441, 442].

#### **Клиническое значение**

Диспепсия, связанная с приемом НПВП, не является угрожающим жизни больного состоянием. Однако, по данным эпидемиологических исследований, серьезные осложнения со стороны ЖКТ (желудочно-кишечные кровотечения, перфорация) достоверно чаще отмечаются у принимающих НПВП больных, выражающих жалобы со стороны ЖКТ [328, 332, 443].

Диспепсия оказывает неблагоприятное влияние на качество жизни и приводит к существенным материальным затратам, поскольку служит основной причиной для обращения к врачам, проведения дорогостоящих диагностических процедур (эндоскопия) и длительного приема различных препаратов для купирования этого осложнения [444]. Около

40% больных, регулярно принимающих НПВП, в качестве сопутствующей терапии получают антациды, блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов и ИПП [445, 446] (табл. 26).

Таблица 26. Сопутствующий прием гастропротективных препаратов у больных, принимающих НПВП

Исследование, автор	План исследования	Результат
М. Mamdani и соавт. [445]	Когортное исследование (более 33 000 больных > 60 лет, принимавших рофекоксиб и целекоксиб)	> 40% получают гастропротекторы (20% – ИПП)
Ф. Wolf и соавт. [446]	Данные анкетирования 8547 больных, принимающих НПВП	42% регулярно принимают гастропротекторы

Таблица 27. Частота симптомов со стороны ЖКТ (%) на фоне приема различных НПВП\* (SUCCESS-1) 362

Симптом	На фоне приема целекоксиба (n=8800)	На фоне приема диклофенака или напроксена (n=4394)	p
Абдоминальные боли	4,8	6,2	<0,001
Диспепсия	4,8	5,9	<0,001
Тошнота	2,4	3,4	<0,001
Рвота	0,5	1,1	<0,001
Метеоризм	1,2	2,0	0,001
Диарея	3,5	3,7	>0,2
Запоры	0,8	2,3	<0,001

\*Длительность исследования 3 мес.

Неприятные ощущения со стороны ЖКТ, возникающие при приеме НПВП, носят неспецифический характер. Наиболее часто у больных отмечаются боли, чувство тяжести в эпигастральной области и изжога, появление которых больные во многих случаях четко связывают с приемом определенного препарата (табл. 27).

Все НПВП, включая аспирин в низких дозах, способны индуцировать развитие диспепсии. Однако, по данным метаанализа, наиболее часто диспепсия возникает при приеме индометацина и пироксикама [447]. Достоверно реже по сравнению с нНПВП вызывают развитие диспепсии сНПВП (целекоксиб, мелоксикам, нимесулид) (табл. 28) [352, 363, 368] (уровень А).

Хотя достоверные данные о факторах риска развития диспепсии отсутствуют, к ним могут быть отнесены прием НПВП в высоких дозах и наличие патологии ЖКТ в анамнезе [344, 447] (табл. 29).

Таблица 28. Частота развития неприятных ощущений со стороны ЖКТ на фоне приема сНПВП vs нНПВП

РКИ	План исследования	Результаты
CLASS [352]	Целекоксиб, 800 мг vs Диклофенак, 150 мг, или ибупрофен, 2400 мг в течение 6 мес	29,9% vs 35,6% ( $p < 0,001$ ). Диспепсия как причина отмены препаратов: 8,0% vs 11,1%
MELLISSA [363]	Мелоксикам, 7,5 мг vs диклофенак, 100 мг в течение 4 нед	13% vs 19% ( $p < 0,001$ )

Таблица 29. Факторы риска развития НПВП-ассоциированной диспепсии

Исследования	План исследования	Результаты
J. Ofman и соавт. [447]	Метаанализ 55 РКИ НПВП vs плацебо и 86 РКИ НПВП vs НПВП	Риск развития диспепсии: прием индометацина и пироксикама — ОР 2,8, НПВП в высоких дозах ОР 3,1
А.Е. Каратеев и В.А. Насонова [343]	Когортное исследование: 4490 больных РЗ, принимающих НПВП	Наличие жалоб, активно предъявляемых пациентами: с язвенным анамнезом — 18,6%, без язвы — 12,0% ( $p < 0,001$ )

### Лечение и профилактика

Наиболее рациональным подходом к снижению риска развития диспепсии следует считать ограничение назначения НПВП, наиболее часто вызывающих диспепсию (в частности, индометацина), и использование сНПВП.

Для уменьшения интенсивности диспепсических симптомов могут использоваться антацидные препараты и сукралфат [407, 448].

Таблица 30. Эффективность ИПП (по сравнению с плацебо) при НПВП-ассоциированной диспепсии

РКИ	План исследования	Результаты
NASA-1 и SPACE1 [449]	608 и 556 больных с <i>H. pylori</i> -отрицательным ответом, принимающих НПВП и имеющих ЖКТ-симптомы (выраженность оценивалась по 7-балльной шкале). Группы: 1-я — прием эзомепразола, 20 мг, 2-я — прием эзомепразола, 40 мг, 3-я — плацебо. Контроль через 4 нед	Улучшение (в баллах по шкале): NASA1 — 2,3 vs 2,03 vs 1,64; SPACE1 — 2,17 vs 2,12 vs 1,56 ( $p < 0,001$ )
R. Laheij и соавт. [450]	224 больных с выраженной диспепсией, возникшей на фоне приема аспирина, 80 мг/сут. Группы: 1-я — прием рабепразола, 20 мг, 2-я — плацебо. Контроль через 4 нед	Полное исчезновение симптомов суммарно у 47 и 43% ( $p = 0,54$ ), однако отмечалось достоверное превосходство рабепразола в отношении изжоги



Таблица 31. Прием ИПП, сНПВП и эрадикация *H. pylori* для профилактики НПВП-ассоциированной диспепсии

Исследование	Дизайн	Результаты
F. Chan и соавт. [404]	287 больных с <i>H. pylori</i> -отрицательным ответом и желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе. Группы: 1-я – прием деклороксида, 400 мг, 2-я – прием диклофенака, 150 мг + омепразол, 20 мг, в течение 6 мес (см. выше)	Диспепсия у 15,3% vs 8,4% (достоверность различия не указана)
K. Lai и соавт. [405]	224 больных с <i>H. pylori</i> -отрицательным ответом с язвой в анамнезе. Группы: 1-я – прием цедексиба, 200 мг, 2-я – прием напроксена, 750 мг + лансопризол, 30 мг, в течение 6 мес	Диспепсия у 15,0% vs 5,7% ( $p=0,02$ )
T. Chan и соавт. [423]	100 больных, не принимавших НПВП и инфузированных <i>H. pylori</i> . Группы: 1-я – эрадикация <i>H. pylori</i> , 2-я – плацебо, затем назначен омепразол, 100 мг/сут, в течение 6 мес (см. выше)	Выраженная диспепсия у 9,8% vs 6,1% (достоверность различия не указана)
Schaevetbeke [452]	145 больных с РЗ. Группы: 1-я – большое исходно с <i>H. pylori</i> -отрицательным ответом, 2-я – эрадикация <i>H. pylori</i> , 3-я – без эрадикации. Затем назначены НПВП. Оценка ЖКТ-симптомов через 2, 6 и 12 нед	42,6%, 21,4%, 10,0% vs 57,7%, 24,7%, 9,4% vs 40,7%, 23,0%, 17,0% (недостоверно)
Л.Б. Лазебник (ЗАСЛОН-1) [451]	224 больных ОА и РА. Группы: 1-я – прием диклофенака, 100 мг + фамотидин, 80 мг, 2-я – диклофенака, 100 мг. Оценка выраженности диспепсии (по опроснику SODA – Severity of Dyspepsia Assessment) и частоты эрозивно-язвенных изменений через 4 нед	Динамика «болевых» симптомов (баллы): с 16,9 до 15,1 vs с 14,6 до 16,7; «неболевых» симптомов: с 14,4 до 12,5 vs с 13,1 до 12,8 ( $p<0,01$ ). Язвы и множественные эрозии: 7 (6,0%) vs 17 (15,7%), $p<0,05$

По данным РКИ, эффективным средством для купирования диспепсии и симптомов ГЭРБ, ассоциированных с приемом НПВП, являются блокаторы  $H_2$ -гистаминорецепторов – ранитидин [381, 394, 395], фамотидин [380] и ИПП – омепразол [381, 382], эзомепразол (NASA-1 и SPACE1) [449]. Эффективность рабепразола в купировании диспепсии, возникшей на фоне приема аспирина в низких дозах, не превосходила плацебо [450] (табл. 30).

Комбинация нНПВП и ИПП – более эффективное, чем сНПВП, средство предупреждения развития диспепсии у больных, имевших в анамнезе серьезные осложнения со стороны ЖКТ [404, 405, 426] (уровень В). Эффективность применения высоких доз  $H_2$ -блокаторов (фамотидин) для профилактики развития диспепсии, связанной с приемом НПВП, была показана в ходе российского многоцентрового исследования ЗАСЛОН-1 [451] (табл. 31).

Если принимать НПВП после еды, в

вертикальном положении, запивая большим количеством жидкости, можно уменьшать выраженность неприятных ощущений со стороны верхних отделов ЖКТ, однако специальных исследований эффективности этих рекомендаций не проводилось.

Риск развития диспепсии можно уменьшить путем использования НПВП в виде ректальных свечей [453] (уровень С).

Эрадикация *H. pylori* не снижает риск развития диспепсии на фоне приема НПВП [452] (уровень В) (см. табл. 31).

#### **Заключение**

- Диспепсия является наиболее частым побочным эффектом НПВП (возникает у 10–40% больных). Факторами риска этой патологии может считаться наличие диспепсии до начала приема НПВП, язвенный анамнез, прием НПВП в высоких дозах.

- По сравнению с нНПВП сНПВП вызывают диспепсию реже.

- Для кратковременного купирования диспепсии возможно применение антацидных препаратов. Более выраженные и стойкие неприятные ощущения, сохраняющиеся на фоне приема НПВП, служат показанием к назначению H<sub>2</sub>-блокаторов или ИПП. Эрадикация *H. pylori* не снижает риск развития этой патологии

#### **Поражение кишечника (НПВП-энтеропатия)**

**НПВП-энтеропатия** – патология тонкой кишки, возникающая в хронологической связи с приемом НПВП и характеризующаяся нарушением проницаемости кишечной стенки с экссудацией белка и диапедезом эритроцитов, которые приводят к железодефицитной анемии и гипоальбуминемии, а также повреждению СО с развитием эрозий, язв и их осложнениями – кровотечением и перфорацией, появлением циркулярных стриктур («диафрагм»\*) и нарушением проходимости кишечника [454–456].

Важнейшим звеном патогенеза поражения кишечника считают повреждение естественного защитного барьера тонкой кишки вследствие нарушения межклеточных контактов энтероцитов с последующей транслокацией бактериальной флоры и компонентов бактерий в кишечную стенку с развитием хронического воспаления тонкой кишки. Отрицательное влияние НПВП на энтероциты определяется снижением синтеза ПГ E<sub>2</sub> и простаглицина, блокадой ферментных систем митохондрий, нарушением микроциркуляции вследствие блокады NO-синтетазы и др [456].

#### **Эпидемиология**

Частота кишечных кровотечений, перфораций и язв тонкой кишки у лиц, принимающих НПВП, существенно выше по сравнению с лицами, не получающими эти препараты [337, 457]. Среди больных, длительно использующих нНПВП, частота кишечных кровотечений и перфораций составляет 0,89% на 100 пациентов/год [458]. По данным энтероскопии и капсульной эндоскопии, видимое повреждение СО кишечника отмечается более чем у 40% больных, регулярно принимающих нНПВП [457, 459, 460]. Косвенные признаки воспаления тонкой кишки отмечаются у 40–70% больных, длительно принимающих НПВП [455] (табл. 32).

---

\*«Диафрагмы» представляют собой тонкие (2–4 мм) множественные концентрические выступы СО, суживающие просвет кишки. Гистологическая картина при этом характеризуется мощным фиброзом подслизистого слоя. Эта патология может считаться специфической для НПВП-ассоциированного поражения кишечника [461].

Таблица 32. Поражение тонкой кишки у больных, принимающих НПВП

Исследование	Дизайн	Результаты
M. Allison и соавт. [337]	Данные аутопсии 713 больных, из которых 249 не менее 6 мес принимали НПВП	Язвы кишечника выявлены у 8,6% принимавших НПВП (причем у 3 больных перфорация тонкой кишки была причиной гибели) vs 0,6% лиц, не принимавших
A. Morigis и соавт. [457]	Данные эндоскопической энтероскопии у 287 больных РА, получавших НПВП	Язвы тонкой кишки выявлены у 10% обследованных больных
VIGOR [458]	8076 больных РА, принимавших рофекоксиб, 50 мг, и naproxen, 1000 мг, в течение 6 мес	Среди принимавших naproxen частота кровотечений и перфораций из области ЖКТ ниже ДПК – 0,84 на 100 пациент-тов/год (39,4% всех случаев серьезных ЖКТ-осложнений)

### Клиническое значение

Опасные осложнения, связанные с поражением тонкой кишки, могут стать причиной летальности больных, принимающих НПВП [462, 463]. Железодефицитная анемия (ЖДА) и гипоальбуминемия, осложняющие развитие энтеропатии, оказывая негативное влияние на функцию многих органов и систем, способны существенно ухудшать состояние пациентов и опосредованно явиться причиной летальности [455, 464].

Энтеропатия дебютирует кишечным кровотечением, перфорацией или клиникой кишечной непроходимости, однако основными клиническими проявлениями этой патологии следует считать ЖДА и гипоальбуминемию. Характер взаимосвязи симптомов со стороны нижних отделов ЖКТ (прежде всего метеоризма и диареи), возникающих у ~10% больных, принимающих НПВП [352], и повреждением СО тонкой кишки неясен.

### Диагностика

Проведение диагностических мероприятий для выявления патологии тонкой кишки показано больным, регулярно принимающим НПВП, в случае выявления у них признаков кишечного кровотечения или ЖДА и гипоальбуминемии, при отсутствии иной причины, вызвавшей данную патологию (НПВП-гастропатии, поражения толстой кишки и др.).

Для диагностики поражения СО тонкой кишки (гиперемия, отек, геморрагии, эрозии и язвы) используют эндоскопические методы, позволяющие визуализировать тощую и подвздошную кишку, – энтероскопию (включая двойную баллонную) и капсульную эндоскопию [457, 459, 460, 465]. Для диагностики циркулярных стриктур также может использоваться рентгеновская энтерография с контрастным веществом [455, 466].

Диагностика нарушения проницаемости тонкой кишки основана на методиках с использованием меченых молекул (например, <sup>51</sup>Cr-меченая ЭДТА) или эритроцитов, и определении в кале маркеров клеточного воспаления (например, кальпротектина) [455, 466].

### Факторы риска

Факторы риска до конца неясны. К ним может относиться наличие дивертикулов кишечника

[467], а также хронических воспалительных заболеваний кишечника, таких как неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона [468].

### **Лечение и профилактика**

Отмена НПВП, вероятно, не приводит к купированию проявлений НПВП-энтеропатии, однако способна уменьшить риск развития тяжелых осложнений и ускорить процесс выздоровления [455, 466]. В настоящее время нет определенных данных, основанных на результатах РКИ, подтверждающих эффективность тех или иных лекарственных средств для лечения НПВП-энтеропатии [466]. Имеются отдельные работы, в которых сообщалось об эффективности применения мизопростола [469], сульфасалазина [470] и метронидазола [471].

Наиболее важным методом профилактики энтеропатии является рациональное использование НПВП у больных с вероятными факторами риска (пожилой возраст, сопутствующий прием ГК, антикоагулянтов, хронические заболевания тонкой кишки) [455, 466].

Использование сНПВП снижает риск развития [472–474] или рецидива патологии тонкой кишки, в том числе у больных с хроническими заболеваниями кишечника [475, 476] (уровень А) (табл. 33).

Прием сульфасалазина [470] и коллоидного субцитрата висмута [477] способствует уменьшению кровопотери, связанной с повышением кишечной проницаемости на фоне применения НПВП (уровень В).

Использование мизопростола снижает риск серьезных осложнений со стороны тонкой кишки при длительном приеме НПВП [91]. ИПП не уменьшают риск развития НПВП-энтеропатии [472] (уровень А).

### **Поражение толстой кишки**

На фоне лечения НПВП может наблюдаться поражение толстой кишки, включая эрозии, язвы, перфорацию и стриктуры [478, 479]. Кроме того, НПВП способны вызывать развитие колита, напоминающего воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), индуцировать обострение ВЗК, или осложнять течение дивертикулеза кишечника [467, 480–481].

### **Заключение**

- НПВП-энтеропатия – серьезное осложнение, связанное с системным действием НПВП. К ее основным проявлениям относят нарушение проницаемости тонкой кишки с развитием гипоальбуминемии и анемии, кишечные кровотечения, перфорации тонкой кишки и кишечную непроходимость, связанную с формированием стриктур («мембраны»).

- Риск осложнений со стороны тонкой и толстой кишки существенно выше у больных с ВЗК и дивертикулами.

- По сравнению с нНПВП сНПВП (целекоксиб) существенно безопаснее в плане развития НПВП-энтеропатии.

- Подходы к медикаментозному лечению НПВП-энтеропатии не разработаны.

По некоторым данным, при этой патологии целесообразно назначение сульфасалазина, мизопростола, коллоидного висмута, а также антибиотиков.

### **Поражение печени, ассоциированное с приемом НПВП**

Патогенез этой патологии печени точно неизвестен. Среди возможных причин называются: поражение митохондрий гепатоцитов как результат блокады ферментных систем цикла Кребса и разобщения окислительного фосфорилирования (по ти-

Таблица 33. Применение с НПВП и риск развития патологии тонкой кишки

Исследование	Дизайн	Сроки	Результаты
A. Shah и соавт. [473]	36 здоровых добровольцев. Группы: 1-я — прием нимесулида, 200 мг, 2-я — напроксена, 1000 мг. Определение концентрации кальпротектина, маркера воспаления тонкой кишки	2 нед	Достоверно выше на фоне приема напроксена ( $p=0,03$ )
G. Sighorsson и соавт [474]	39 здоровых добровольцев. Группы: 1-я — плацебо; 2-я — прием рофекоксиба, 25 мг; 3-я — прием рофекоксиба, 50 мг; 4-я — прием индометасина, 150 мг. Определение экскреции (51)Сг-ЭДТА	7 дней	Не различалась на фоне приема рофекоксиба, 25, 50 мг и плацебо и была достоверно выше при приеме индометасина ( $p<0,001$ )
J. Goldshtein и соавт [472]	356 здоровых добровольцев, не имевших патологии тонкой кишки. Группы: 1-я — прием цефекоксиба, 400 мг, 2-я — прием напроксена, 1000 мг + ометразол, 20 мг, 3-я — плацебо. Оценка данных видеокапсульной эндоскопии — число больных с выявленными повреждениями СО тонкой кишки	2 нед	16% vs 55% ( $p<0,001$ ) vs 7% ( $p<0,05$ )
W. Sandborn и соавт [475]	222 больных НЯК в ремиссии с артралгиями. Группы: 1-я — прием цефекоксиба, 200 мг, 2-я — плацебо. Определение числа рецидивов	14 дней	Частота рецидивов 3% vs 4% (недостоверно)
EI. Miedani и соавт [476]	146 больных с НЯК, болезнью Крона и недифференцированным колитом с артралгиями. Группы: 1-я — прием эторикоксиба, 60–120 мг/сут (в зависимости от выраженности артралгий), 2-я — плацебо. Определение числа обострений заболевания	3 мес	Частота обострений 10,5% vs 11,4% (недостоверно)

пу изменений, наблюдаемых при синдроме Рейе); блокада фосфодиэстеразы IV; нарушения экскреции желчи вследствие образования комплексов с желчными кислотами и энтеропеченочной рециркуляции НПВП; иммунологические нарушения и др. [482–484].

### Эпидемиология

Бессимптомное повышение трансаминаз отмечается у 1–5% больных, регулярно принимающих НПВП [352, 482]. Серьезные (клинически выраженные) гепатотоксические реакции, которые могут быть расценены как острый лекарственный гепатит, отмечаются существенно реже — около 1 случая на 10 000 больных, регулярно принимающих НПВП [485] (табл. 34).

### Клиническое значение

Поражение печени может сопровождаться угрожающими жизни осложнениями — холестатической желтухой или фульминантной печеночной недостаточностью, которые требуют проведения интенсивной терапии, пересадки печени и могут привести к летальному исходу [486–488].

Таблица 34. Частота развития гепатотоксических реакций при приеме НПВП

Исследование	Дизайн	Результаты
CLASS [352]	8059 больных РА и ОА. На фоне приема цефекоксиба, 800 мг, диклофенака, 150 мг или ибупрофена, 2400 мг, в течение 6 мес. Оценка частоты повышения трансаминаз в 3 раза и более по сравнению с исходным уровнем	АЛТ и АСТ: цефекоксид 0,6% и 0,5%, диклофенак 3,2% и 1,8%, ибупрофен 0,3% и 0,1% ( $p < 0,001$ ). Причина прерывания терапии: на фоне приема цефекоксиба — 0,1%, нНПВП — 1,2%
A. Walker [485]	Метаанализ данных 5 популяционных исследований, более 1 млн больных, получавших НПВП. Оценка частоты серьезных гепатотоксических реакций	Примерно 1 на 10 000 пациентов/год. На фоне приема сулиндака отмечается 5–10-кратное повышение риска по сравнению с другими НПВП

*Примечание.* АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза.

Все НПВП, включая сНПВП, способны вызывать развитие серьезных гепатотоксических реакций [486–496]. По результатам ряда исследований, основанных на популяционном анализе и оценке спонтанных сообщений о клинических наблюдениях, эта патология наиболее часто развивается на фоне приема сулиндака, диклофенака и нимесулида [497–500] (по некоторым данным — ибупрофена [501]) и реже при использовании цефекоксиба и мелоксикама [502, 503]. Данные РКИ также подтверждают большую безопасность цефекоксиба и мелоксикама по сравнению с диклофенаком в отношении развития значительных «лабораторных изменений» (повышение АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы — ЩФ) и отмены терапии из-за гепатотоксических реакций [352, 364].

По данным эпидемиологического исследования G. Traversa и соавт. ( $n=400\ 000$ ), гепатотоксичность нимесулида не превышает таковую диклофенака и ибупрофена [504].

Поражение печени, возникающее на фоне приема НПВП, не имеет особенностей и не отличается по течению и симптомам от поражений печени, возникающих при применении других лекарственных средств [486].

#### Факторы риска

Факторы риска изучены недостаточно в связи с редкостью патологии. К ним могут относиться женский пол, пожилой возраст, имеющаяся патология гепатобилиарной системы, тяжелые сопутствующие заболевания, способствующие ухудшению кровотока в печени, сочетанный прием с препаратами, влияющими на метаболизм НПВП, генетически обусловленные аномалии активности ферментов, определяющих биотрансформацию НПВП и их метаболитов, гипоальбуминемия, повышения АЛТ и АСТ при приеме НПВП в анамнезе [482, 484, 505].

#### Лечение и профилактика

При появлении клинических признаков поражения печени или существенных изменений лабораторных показателей следует немедленно отменить НПВП. Нет определенных данных о целесообразности назначения специальной терапии (в том числе гепатопротекторов) при бессимптомном повышении трансаминаз. Проводить лечение клинически выраженных форм поражения печени следует в специа-

лизированном гастроэнтерологическом отделении в соответствии со стандартами терапии острого лекарственного гепатита.

Поскольку данная патология развивается редко, необходимость проведения специфической профилактики не определена. Рекомендуется контроль биохимического анализа крови у больных, принимающих НПВП и имеющих возможные факторы риска поражения печени.

#### **Заключение**

- Поражение печени — редкая, но потенциально угрожающая жизни патология, связанная с приемом НПВП и имеющая характер метаболической или иммунологической идиосинкразии.

- НПВП-гепатопатия более часто развивается на фоне длительного приема НПВП в высоких дозах, у больных с сопутствующими заболеваниями гепатобилиарной системы и на фоне комбинированного приема этих лекарств с другими гепатотоксическими препаратами.

- Прием мелоксикама и целекоксиба вызывает эту патологию реже по сравнению с нНПВП и нимесулидом.

- Профилактика гепатотоксических осложнений основана на учете факторов риска, регулярном контроле биохимических показателей крови и использовании более безопасных НПВП.

#### **Побочные эффекты НПВП со стороны сердечно-сосудистой системы**

Прием НПВП способен оказывать отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему, причем медицинское и социальное значение этой патологии не меньше, чем осложнений со стороны ЖКТ. Спектр возможных нежелательных эффектов достаточно широк, различные проявления кардиоваскулярной патологии нередко сочетаются, взаимно отягощая друг друга, например артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Тем не менее представляется целесообразным выделять 3 основные группы НПВП-ассоциированных осложнений:

- дестабилизация АГ, связанная с приемом НПВП;
- НПВП-ассоциированные кардиоваскулярные катастрофы;
- дестабилизация сердечной недостаточности, связанная с приемом НПВП.

#### **НПВП и артериальная гипертензия**

ЦОГ-1/ЦОГ-2-зависимый синтез ПГ играет важную роль в физиологической регуляции сосудистого тонуса и функции почек. ПГ взаимодействуют с ренин-ангиотензиновой системой, модулируя вазоконстрикторный и антинатрийуретический эффект ангиотензина II. Обсуждается несколько взаимосвязанных механизмов, определяющих прогипертензивный эффект НПВП [506, 507]: снижение натрийуреза за счет подавления фильтрации и усиления проксимальной канальцевой реабсорбции натрия; увеличение внепочечной и внутрипочечной сосудистой резистентности за счет ингибиции синтеза ПГ с вазодилаторной активностью (ПГ E<sub>2</sub> и ПГ I<sub>2</sub>) и/или за счет усиления высвобождения норадреналина из нервных окончаний и увеличения чувствительности сосудистой стенки к действию циркулирующих вазоконстрикторных субстанций; снижение почечного кровотока и клубочковой фильтрации, увеличение секреции эндотелина-1; токсическое действие НПВП на почки (лекарственная нефропатия). Принципиально важно, что почечная регуляция артериального давления (АД) во многом определяется активностью ЦОГ-2, выполняющего в данной ситуации функцию

«структурного» фермента. Поэтому сНПВП, так же как нНПВП, способны оказывать прогипертензивное действие.

### **Эпидемиология**

Оценить реальную частоту данной патологии достаточно сложно, поскольку хронические заболевания опорно-двигательной системы (как причина назначения НПВП) и АГ являются наиболее распространенной, часто сочетающейся патологией, особенно у лиц пожилого возраста. По данным эпидемиологических исследований в США, примерно 12–20 млн человек принимают одновременно НПВП и антигипертензивные препараты, а в целом НПВП назначаются более чем трети больным, страдающим АГ [508, 509].

Данные о способности НПВП влиять на развитие АГ у лиц, ранее не страдавших данной патологией, достаточно противоречивы. Так, по данным J. Gurwitz и соавт. [510], оценивших потребность в антигипертензивной терапии у ~100 000 пациентов (наблюдение >2 лет), прием НПВП выступал независимым фактором развития АГ (ОР 1,66). Аналогичные результаты получены в ретроспективном исследовании NHS (Nurses' Health Study) II, в котором изучаемую группу составили 80 020 женщин в возрасте 31–50 лет – ОР развития АГ среди принимавших НПВП составил 1,68 [511]. Сходные данные получены J. Dedier [512], который обнаружил увеличение риска развития АГ у условно здоровых женщин, получавших НПВП (ОР 1,35). Однако результаты программы PHS — Physicians' Health Study (когорты 8229 условно здоровых мужчин, наблюдение ~5 лет) не показал связи между приемом НПВП и развитием АГ (ОР 1,08) [513]. D. Solomon и соавт. [514], оценивавшие частоту развития АГ у 17 844 лиц > 65 лет в период не менее 2 лет, не выявили разницы по этой патологии у принимавших нНПВП или целекоксиб по сравнению с не принимавшими какие-либо НПВП.

Проспективное наблюдение групп женщин в возрасте 51–71 год (NHS I,  $n=1903$ ) и 34–53 лет (NHS II,  $n=3220$ ) показало увеличение риска развития АГ у принимавших НПВП (ОР 1,78; 1,21–2,6 и ОР 1,60; 1,10 – 2,32) [515]. Однако прием ацетаминофена в дозе > 500 мг/сут ассоциировался с несколько большим риском развития этой патологии (ОР 1,93; 1,30–2,88). Аналогичные данные по ацетаминофену были получены в ходе ретроспективного NHS II. Вероятно, это служит указанием на влияние *причины* назначения анальгетиков (хронической боли), а не самих анальгетиков на развитие АГ.

### **Клиническое значение**

Неконтролируемая АГ – общепризнанный фактор риска кардиоваскулярных катастроф, поэтому даже незначительное повышение средних цифр АД может ассоциироваться с серьезной опасностью развития потенциально фатальных осложнений.

Частота развития или дестабилизации АГ, фиксируемая в ходе длительных РКИ, колеблется в широких пределах, однако не превышает 5–7% (табл. 35).

По данным J. Pore и соавт. [516], основанных на результатах 54 РКИ, прием нНПВП приводит к увеличению АД в среднем на 3,2 мм рт. ст. у пациентов, страдающих АГ, но не влияет на АД у пациентов, не имевших исходно этой патологии. Согласно результатам метаанализа A. Johnson и соавт. [517], обобщивших данные 50 РКИ, прием НПВП приводит к увеличению АД в среднем на 5 мм рт. ст.

По данным метаанализа [518], сНПВП («коксибы») способны индуцировать увеличение систолического (на 3,85 мм рт. ст.) и диастолического (на 1,06 мм рт. ст.) АД, а нНПВП соответственно на 2,83/1,34 мм рт. ст. В целом прием сНПВП ассоциируется с не-



Таблица 35. Частота развития или дестабилизации АГ на фоне приема НПВП и с НПВП (данные проспективных исследований)

Исследование	Группа и длительность наблюдения	Объект анализа	Результат
D. Solomon [513]	Наблюдение 17 844 лиц > 65 лет, не имевших АГ, более 2 лет	Развитие АГ в зависимости от приема НПВП	На фоне приема НПВП — 23,0%, целекоксиба — 21,0%, рофекоксиба — 27,0%, не принимавшие никаких НПВП — 22,0%. Риск повышен только на фоне приема рофекоксиба
CLASS [352]	8000 больных ОА и РА, на фоне приема целекоксиба, 800 мг vs диклофенака, 150 мг или ибупрофена, 2400 мг, в течение 6 мес	Развитие или дестабилизация АГ	1,7% vs 2,3% ( $p < 0,05$ )
SUCCESS-1 [362]	13 247 больных ОА, на фоне приема целекоксиба, 400 мг vs диклофенака, 100 мг или напроксена, 1000 мг в течение 3 мес (исходно АГ отмечалась у больных ~ 38%)	Развитие или дестабилизация АГ	6,1% vs 5,2% (нелостоверно)
MEDAL [519]	34 701 больной ОА и РА, на фоне приема эторикоксиба, 90 и 60 мг vs диклофенака, 150 мг, в течение 18 мес (исходно АГ отмечалась у 46,6% и 47,6%)	Отмена терапии из-за развития или дестабилизации АГ	2,4% vs 1,5% ( $p < 0,05$ )
CRESCENT [520]	411 больных ОА, СД 2-го типа и контролируемой АГ. Группы: 1-я — прием целекоксиба, 200, мг, 2-я — прием рофекоксиба 25 мг, 3-я — прием напроксена, 1000 мг, в течение 6 нед	Дестабилизация АГ (повышение систолического АД более 135 мм рт. ст.)	16% vs 19% vs 30% ( $p < 0,05$ для рофекоксиба)

Примечание. СД — сахарный диабет.

достоверным увеличением риска развития АГ по сравнению с плацебо (ОР 1,65; 0,91–2,84;  $p=0,1$ ) и нНПВП (ОР 1,25; 0,87–1,78). При этом прием рофекоксиба вызывал более выраженное увеличение систолического АД (2–83 мм рт. ст.) и риск развития клинически значимой систолической АГ (ОР 1,5; 1,00–2,26;  $p=0,05$ ) по сравнению с цефекоксибом [521].

Среди нНПВП, по данным J. Gurwitz и соавт. [509], наименьший риск развития или дестабилизации АГ отмечен в отношении кетопрофена и ибупрофена, наибольший – пироксикама, фенилбутазона и индометацина. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что НПВП – индометацин, пироксикам и напроксен в средних терапевтических дозах и ибупрофен в высокой дозе – обладают способностью снижать эффективность  $\beta$ -блокаторов, диуретиков, ингибиторов АПФ, но в существенно меньшей степени влияют на антигипертензивное действие антагонистов кальция [521–536]. Также сНПВП способны снижать эффективность антигипертензивных препаратов [520, 537–541]. Имеются данные, что цефекоксиб и нимесулид в меньшей степени влияют на дестабилизацию АГ по сравнению с диклофенаком [278, 541, 542].

### **Факторы риска**

Факторы риска развития и дестабилизации АГ на фоне приема НПВП определены недостаточно четко. Тем не менее, ориентируясь на данные популяционных и проспективных исследований, следует считать риск наибольшим для лиц пожилого возраста, страдающих АГ (особенно при недостаточно эффективном контроле АД) и заболеваниями почек. Повышение АД чаще отмечается на фоне длительного приема НПВП в высоких дозах, из которых наиболее опасен индометацин. Дополнительными факторами риска могут считаться курение и прием препаратов, обладающих прогипертензивным действием (ГК).

### **Профилактика**

Основными методами профилактики дестабилизации АГ следует считать адекватный контроль АД у больных, принимающих НПВП, и своевременное назначение или коррекцию антигипертензивной терапии. К препаратам выбора для лечения АГ у больных, нуждающихся в длительной терапии НПВП, следует относить блокаторы кальциевых каналов (в частности, амлодипин). Среди НПВП для больных с АГ целесообразно отдавать предпочтение препаратам, в наименьшей степени влияющим на АД, таким как напроксен и сНПВП.

### **Тромбоэмболические осложнения НПВП**

Хотя тромбоэмболические осложнения в настоящее время считают класс-специфическим осложнением НПВП, эта проблема привлекает особое внимание мировой медицинской общественности прежде всего вследствие повсеместного использования сНПВП [543–547].

«Протромбогенный» потенциал сНПВП определяется способностью этих препаратов подавлять ЦОГ-2-зависимый синтез ПГГ<sub>2</sub> клетками сосудистого эндотелия, не оказывая влияния на синтез ТхА<sub>2</sub> тромбоцитами, контролируемый ЦОГ-1. Возникающее нарушение баланса ПГ I<sub>2</sub>/ТхА<sub>2</sub> при неблагоприятных обстоятельствах потенциально может приводить к усиленной активации, агрегации и адгезии тромбоцитов и увеличению риска тромбообразования [548–550].

Первые данные о значимом увеличении частоты сосудистых тромбозов при использовании сНПВП (рофекоксиб) были зафиксированы в РКИ VIGOR [217]. Необходимо отметить, что по протоколу исследования доза рофекоксиба была в 2 раза выше рекомендуемой (50 мг/сут), и не допускался прием аспирина в низких дозах. Одна-

ко в ходе проходившего параллельно исследования CLASS увеличения частоты кардиоваскулярных осложнений у пациентов, принимавших целекоксиб, выявлено не было (ОР 1,1; 0,2—1,6) [352]. Хотя в этом исследовании доза целекоксиба также была супратерапевтической (800 мг/сут), допускался (при наличии соответствующих показаний) прием аспирина в низких дозах, а в качестве препаратов сравнения использовались диклофенак и ибупрофен.

Существенное увеличение риска кардиоваскулярных катастроф при использовании рофекоксиба подтвердили результаты РКИ APPROVe, в котором изучалась эффективность этого препарата для профилактики рецидива полипов толстой кишки [551]. Анализ 3-летних результатов показал достоверное увеличение частоты инфаркта миокарда — 45 эпизодов (6 на 100 пациентов/год) на фоне приема рофекоксиба по сравнению с 25 эпизодами (3 на 100 пациентов/год) на фоне приема плацебо. Частота смертельных исходов оказалась одинаковой. Нарушение мозгового кровообращения у пациентов, получавших рофекоксиб, также отмечено в 2 раза чаще, чем на фоне приема плацебо. Суммарная частота тромбоэмболических осложнений у пациентов, получавших рофекоксиб, оказалась в 2 раза выше по сравнению с принимавшими плацебо (1,5% vs 0,78% событий/год, ОР 1,92). При этом нарастание кардиоваскулярных осложнений начало выявляться только через 18 мес от начала исследования.

*Результаты APPROVe стали причиной прекращения использования рофекоксиба в клинической практике, с последующим пересмотром отношения медицинского сообщества к вопросу кардиологической безопасности НПВП как класса.*

В РКИ APC, аналогичном исследованию APPROVe, было выявлено увеличение частоты кардиоваскулярных осложнений у получавших целекоксиб (в 2,5 раза при дозе 400 мг/сут, и в 3,4 раза — 800 мг/сут) по сравнению с плацебо [552]. В то же время анализ данных РКИ PreSAP не показал увеличения кардиоваскулярного риска на фоне приема целекоксиба, 400 мг [553]. Не отмечено нарастания риска этих осложнений и в исследовании ADAPT (Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trials) [554], в котором доза целекоксиба составила 200 мг 2 раза в день. Напротив, выявлено существенное увеличение частоты кардиоваскулярных осложнений у пациентов, получавших напроксен, поэтому исследование было преждевременно приостановлено.

Таким образом, данные, касающиеся риска кардиоваскулярных катастроф на фоне приема НПВП и сНПВП, противоречивы. На сегодняшний день имеются сведения как об увеличении риска этих осложнений, так и об отсутствии связи между их развитием и приемом НПВП (за исключением рофекоксиба) (табл. 36—38).

Результаты РКИ новых сНПВП (люмиракоксиб [354] и эторикоксиб [519]), также свидетельствуют об умеренном (но статистически недостоверном) нарастании риска кардиоваскулярных осложнений на фоне лечения этими препаратами. Анализ результатов клинических испытаний нового «суперселективного» ингибитора ЦОГ-2 — вальдекоксиба и его парентерального «пролекарства» — парекоксиба, направленных на оптимизацию анальгезии у пациентов, подвергнутых аортокоронарному шунтированию (АКШ) [555, 556], а также его применения у пациентов, страдающих РА и ОА, дал противоречивые результаты. У пациентов, которым проводилось АКШ, применение парекоксиба/вальдекоксиба действительно позволило уменьшить дозу опиоидных анальгетиков. Однако частота серьезных (раневая инфекция, тахикардия) осложнений (3,2 vs 0,  $p=0,04$ ) и кардиоваскулярных осложнений (ИМ, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, кардиогенный шок)

Таблица 36. Осложнения на фоне приема НПВП со стороны сердечно-сосудистой системы

Автор	Тип исследования/ конечная точка	Характеристика пациентов/препараты	Риск (ОР) кардиоваскулярных осложнений	Примечание
<b>Исследования, показывающие, что прием любых НПВП увеличивает риск кардиоваскулярных катастроф</b>				
G. Singh и соавт. [557]	Наблюдательное, «случай–контроль» (California Medical Database)/ОИМ	Применение различных НПВП в настоящее время или в прошлом	Применение в настоящее время vs в прошлом Индометацин (ОР 1,71) Мелоксикам (ОР 1,41) Рофекоксиб (ОР 1,32) Пироксикам (ОР 1,18) Ибупрофен (ОР 1,11) Целекоксиб (ОР 1,09) Напроксен (ОР 1,08) Диклофенак (ОР 1,05) Кетопрофен (ОР 0,86) Набуметон (ОР 0,83)	Увеличение риска кардиоваскулярных катастроф — класс-специфический эффект НПВП
J. Hippisley-Cox и соавт. [558]	«Случай (n=9218) – контроль (n=86 349)» (база данных QRESEARCH, Великобритания)/ОИМ	Контроль (без применения НПВП в течение 3 лет) Прием рофекоксиба, це- лекоксиба и НПВП в те- чение 3 мес	Целекоксиб vs контроль (ОР 1,21); рофекоксиб vs контроль (ОР 1,32); ибупрофен vs контроль (ОР 1,24); циклофенак vs контроль (ОР 1,55); напроксен vs контроль (ОР 1,27)	Увеличение риска развития ИМ на фоне приема рофекоксиба, диклофенака и ибупрофена; отсутствие риска на фоне приема напроксена; связи с приемом аспирина нет
S. Johnson и соавт. [559]	Популяционное, «случай (n=10 280) – контроль (n=102 797)» (регистр, Дания)/ОИМ	Контроль (без применения НПВП), прием рофекоксиба, целекоксиба, напроксена в течение последних 3 лет	Целекоксиб vs контроль (ОР 1,25); рофекоксиб vs контроль (ОР 1,8); напроксен vs контроль (ОР 1,5); другие НПВП vs контроль (ОР 1,68)	Прим любых НПВП ассоциируется с увеличением риска развития ИМ
G. H. Gislason и соавт. [560]	Популяционное (n=58432) (Danish Administrative Register)/ОИМ	Все пациенты, перенесшие ОИМ (1995–2002)	Рофекоксиб (ОР 2,8) Целекоксиб (ОР 2,57) Ибупрофен (ОР 1,5) Диклофенак (ОР 2,4) Другие НПВП (ОР 1,29)	Увеличение риска на фоне приема НПВП (высокие дозы) и сНПВП (любые дозы)

A. T. Chan и соавт. [561]	Популяционное, проспективное (NHS)/ИМ и инсульт	Женщины-медсестры 44–69 лет	НПВП (> 22 дня в мес) (OR 1,44); ацетаминофен (OR 1,35); НПВП (более 15 табл./нед) OR 1,86; ацетаминофен (OR 1,68); НПВП (курание) (OR 1,82, $p=0,002$ по сравнению с некурящими)	Длительный и частый прием НПВП и ацетаминофена ассоциируется с увеличением риска кардиоваскулярных осложнений, особенно у курящих
W.-F. Huang и соавт. [562]	Наблюдательное (Национальная база данных, 2001–2003, Тайвань); ( $n=9602$ )/ОИМ, ИБС, инсульт	Пациенты, получавшие целекоксиб, рофекоксиб, или мелоксикам не менее 180 дней	Целекоксиб vs мелоксикам – ИМ (OR 0,78), инсульт (OR 0, 81)	Прием целекоксиба реже ассоциируется с сосудистыми осложнениями, чем прием мелоксикама; риск на фоне применения мелоксикама и рофекоксиба одинаков
L. Garcia-Rodriguez и соавт. [563]	«Случай ( $n=4976$ ) – контроль ( $n=20\,000$ )» (GPRD, Великобритания)/ОИМ	Пациенты, перенесшие ИМ или имеющие ИБС (50–84 года)	Применение НПВП (OR 1,07). Длительность приема более 1 года (OR 1,21) Напроксен (OR 0,87) Диклофенак (OR 1,38)	Длительный прием НПВП ассоциируется с минимальным увеличением риска развития ИМ
A. Helin-Salmivaara и соавт. [564]	Популяционное, ( $n=138\,949$ ), «случай ( $n=33\,309$ ) – контроль ( $n=138\,949$ )», (Госпитальный регистр)/первый ОИМ	Пациенты с первым ИМ	Любой НПВП (OR 1,4), нитивные НПВП (OR 1,34), полуселективные НПВП (этодолак, набуфетон, нимесулид, мелоксикам) (OR 1,5), сНПВП (целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, эторикоксиб) (OR 1,31)	Риск не зависит от ЦОГ-2-селективности препарата и не связан с возрастом; НПВП не обладают кардиопротективным эффектом; увеличение риска при приеме НПВП в течение 1–180 дней и сНПВП в течение 31–90 дней
V. Caldwell и соавт. [565]	Метаанализ 10 РКИ РКИ. Целекоксиб vs плацебо, НПВП или парацетамол. Частота ИМ	6 РКИ – целекоксиб vs плацебо ( $n=4422$ ) и 6 РКИ – целекоксиб vs НПВП или парацетамол ( $n=12\,780$ )	ИМ: целекоксиб vs плацебо OR 2,26 (1,0–5,1) vs НПВП OR 1,88 (1,15–3,08)	Прием целекоксиба повышал риск развития ИМ по сравнению с плацебо, НПВП и парацетамолом

Автор	Тип исследования/ конечная точка	Характеристика пациентов/препараты	Риск (ОР) кардиоваскулярных осложнений	Примечание
F. Andersohn и соавт. [566]	«Случай (n=3643) — контр- роль (n=13 918)» (UKG- PRD)/ОИМ. Расчет ОР	Все пациенты, получаю- щие НПВП	Рофекоксиб (ОР 1,33) Целекоксиб (ОР 1,56) Эторикоксиб (ОР 2,09) Вальдекоксиб (ОР 4,6) Диклофенак (ОР 1,37) Ибупрофен (ОР 1,04) Напроксен (ОР 1,15) Другие НПВП (ОР 1,14). <b>Зависимость от дозы:</b> рофекоксиб < 25 мг (ОР 1,01), > 25 мг (ОР 1,58); целекоксиб < 200 мг (ОР 1,44) > 200 мг (ОР 2,46); дик- лофенак < 100 мг (ОР 1,31) > 100 мг (ОР 1,35); ибупрофен < 1200 мг (ОР 0,99) > 1200 мг (ОР 1,14); напроксен < 750 мг (ОР 1,19) > 750 мг (ОР 1,05). <b>Длительность приема:</b> рофекоксиб < 3 мес (ОР 0,82) 2–12 мес (ОР 1,85) > 12 мес (ОР 1,36); целекоксиб < 3 мес (ОР 1,74), 3–12 мес (ОР 1,30), > 12 мес (ОР 1,50); дик- лофенак < 3 мес (ОР 1,27) 3–12 мес (ОР 1,20) > 3 мес (ОР 1,73); ибупрофен < 3 мес (ОР 0,97) 3–12 мес (ОР 0,87) > 3 мес (ОР 0,97); напроксен < 3 мес (ОР 0,97) 3–12 мес (ОР 1,37) > 12 мес (ОР 1,20)	Риск развития ИМ — класс-специфический эф- фект НПВП и зависит от дозы препаратов
<b>Исследования, показывающие, что прием рофекоксиба увеличивает риск кардиоваскулярных катастроф</b>				
D. Graham и соавт. [567]	Когортное, «случай—контр- роль» (Kaiser Permanente,	Все лица в возрасте 18–84 года, принимавшие	Рофекоксиб (любые дозы) (ОР 1,59)	Прием рофекоксиба, осо- бенно в высоких дозах,

<p>США (<math>n=2\ 302\ 029</math> пациентов/год)</p>	<p>НПВП (1999—2001 гг.)</p>	<p><math>&lt; 25</math> мг/сут (ОР 1,47) <math>&gt;25</math> мг/сут (ОР 3,58); напроксен vs НПВП (ОР 1,14)</p>	<p>ассоциируется с увеличением риска кардиоваскулярных осложнений. Напроксен не оказывает кардиопротективного действия</p>
<p>D. Solomon и соавт. [568]</p>	<p>Популяционное (n=54 475), «случай—контроль» (Medicare)/ИМ</p>	<p>65 лет и старше. Целекоксиб (n=2140), рофекоксиб (n=941), контроль (n=202 916)</p>	<p>Лечение рофекоксибом прием (<math>&lt;90</math> дней) ассоциируется с большим риском развития ИМ по сравнению с целекоксибом или отсутствием приема НПВП</p> <p>Рофекоксиб vs целекоксиб (ОР 1,24, <math>p=0,01</math>); рофекоксиб vs без НПВП (ОР 1,14, <math>p=0,054</math>); целекоксиб vs без НПВП (ОР 0,93); рофекоксиб vs напроксен (ОР 1,17); целекоксиб vs напроксен (ОР 0,95); рофекоксиб <math>&gt;25</math> мг/сут vs целекоксиб (ОР 1,7); рофекоксиб <math>&lt;25</math> мг/сут vs целекоксиб (ОР 1,21); рофекоксиб, прием в течение 1—30 дней (ОР 1,43, <math>p=0,005</math>); рофекоксиб, прием в течение 31—90 дней, ОР 1,46, <math>p=0,003</math>); Рофекоксиб, прием <math>&gt;90</math> дней (ОР 1,04, <math>p=0,8</math>)</p>
<p>W. Ray и соавт. [569]</p>	<p>Популяционное, ретроспективное (Tennessee Medical Program)/тяжелые кардиоваскулярные осложнения</p>	<p>50—84 года. Целекоксиб (n=22 337); рофекоксиб в низких дозах (n=22 454); рофекоксиб в высоких дозах (n=3887); контроль (n=202 916)</p>	<p>Прием рофекоксиба в высоких дозах ассоциируется с увеличением риска кардиоваскулярных осложнений</p> <p>Ибупрофен (ОР 1,01) Напроксен (ОР 0,92) Целекоксиб (ОР 0,88) Рофекоксиб (=25 мг/сут, ОР 1,02) Рофекоксиб (<math>&gt;25</math> мг/сут, ОР 1,93)</p>
<p>S. Kimmel и соавт. [570]</p>	<p>«Случай (n=1718) — контроль (n=6800)» (36 госпиталей, Филадельфия)/несмертельный ИМ</p>	<p>Возраст 40—75 лет. С перывым ИМ (n=1718). Без ИМ (n=6800). Прием целекоксиба (n=87), рофекоксиба, (n=78), контр-</p>	<p>Прием рофекоксиба ассоциируется с увеличением риска развития ИМ</p> <p>Вся группа Без НПВП (ОР 1,0) НПВП (ОР 0,55) Рофекоксиб (ОР 1,16) Целекоксиб (ОР 0,43)</p>

Автор	Тип исследования/ конечная точка	Характеристика пациентов/препараты	Риск (ОР) кардиоваскулярных осложнений	Примечание
		роль ( $n=449$ )	<p>Не принимавшие аспирин:            Без НПВП (ОР 1,0)            НПВП (ОР 0,68)            Рофекоксиб (ОР 1,19)            Целекоксиб (ОР 0,35)</p> <p>Принимавшие аспирин:            Без НПВП (ОР 1,0)            НПВП (ОР 0,77)            Рофекоксиб (ОР 1,14)            Целекоксиб (ОР 0,67)            Рофекоксиб vs целекоксиб            (ОР 2,72, <math>p=0,01</math>)            Рофекоксиб vs напроксен            (ОР 3,39)</p>	
D. Solomon и соавт. [571]	Когортное ( $n=74\ 838$ ); группа сравнения ( $n=23\ 532$ ), не принимав- ших НПВП/ОИМ	Впервые начавшие при- нимать НПВП	<p>Целекоксиб (ОР 0,99)            Рофекоксиб (ОР 1,16)            Диклофенак (ОР 1,43)            Ибупрофен (ОР 1,02)            Напроксен (ОР 0,67)            Другие НПВП (ОР 0,77)</p>	Увеличение риска на фо- не приема рофекоксиба (в первые 60 дней приема); снижение риска на фоне приема напроксена
F. Anderson и соавт. [572]	«Случай ( $n=3094$ ) – конт- роль ( $n=11\ 859$ )» (база данных GPRD) / ишемиче- ский инсульт	Пациенты, которым хотя бы 1 раз назначались НПВП	<p>Рофекоксиб (ОР 1,71)            Эторикоксиб (ОР 2,38)            Целекоксиб (ОР 1,07)</p>	Прием рофекоксиба увели- чивает риск развития ише- мического инсульта; сте- пень риска зависит от воз- раста, дозы и длительности приема. Прием целекокси- ба не повышает риск
L. Levesque и соавт. [573]	Популяционное, ретроспе- ктивное, когортное (Адми- нистративная база данных, Quebec)/первый ИМ	Лица пожилого возраста без ИМ в анамнезе ( $n=113\ 927$ ). Прием целе- коксиба ( $n=5885$ ); прием рофекоксиба в низких до-	<p>Не принимавшие аспирин:            НПВП (ОР 1,04)            Напроксен (ОР 1,59)            Целекоксиб (ОР 1,07)            Рофекоксиб (ОР 1,37)</p>	Прием рофекоксиба ассо- циируется с увеличением риска развития ИМ. Прием НПВП, целекоксиба и ме- локсикама не ассоциирует-



	зах ( $n=3703$ ); прием рофекоксиба в высоких дозах ( $n=244$ ); контроль ( $n=17\ 473$ )		< 25 мг/сут (ОР 1,38) >25 мг/сут (ОР 1,23) Мелоксикам (ОР 0,59) Принимавшие аспирин: НПВП (ОР 0,94) Напроксен (ОР 0,60) Целекоксиб (ОР 0,88) Рофекоксиб (ОР 1,07) <25 мг/сут (ОР 1,0) >25 мг/сут (ОР 2,36) Мелоксикам (ОР 1,59)	ся с риском развития ИМ. Прием аспирина снижает риск развития ИМ на фоне лечения рофекоксибом в низких, но не высоких дозах
--	---	--	--	---

D. Solomon и соавт. [574]	Популяционное, «случай-контроль» (Medicare)/ОИМ	Принимавшие «коксибы» ( $n=76\ 082$ ), нНПВП ( $n=53\ 014$ ), не принимавшие НПВП ( $n=46\ 558$ )	Целекоксиб (ОР 0,89; 0,83–0,94), рофекоксиб (ОР 1,22; 1,14–1,3), вальдекоксиб (ОР 0,86; 0,7–0,99), диклофенак ОР 0,91; (0,74–1,13), ибупрофен ОР 0,96; (0,83–1,1), напроксен ОР 0,79; (0,67–0,93)	Только прием рофекоксиба ассоциируется с увеличением риска развития ИМ. Прием других НПВП не повышает или снижает риск развития ИМ
---------------------------	---	---	---	--

**Исследования, показывающие, что прием НПВП не влияет (или снижает) на риск кардиоваскулярных катастроф**

M. Mamdani и соавт. [575]	Популяционное, ретроспективное (Ontario Drug Benefit Program)/ОИМ	Лица 66 лет и старше. Прием целекоксиба ( $n=16\ 217$ ), рофекоксиба ( $n=12\ 156$ ), напроксена ( $n=5669$ ). Другие нНПВП ( $n=33\ 868$ ), контроль ( $n=100\ 000$ )	Целекоксиб (ОР 0,9) Рофекоксиб (ОР 1,0) Напроксен (ОР 1,0) Другие нНПВП (ОР 1,2)	Увеличение риска развития ИМ на фоне лечения нНПВП и сНПВП отсутствует. Напроксен не оказывает кардиопротективного действия
---------------------------	---	--	---	---

E. Shaya и соавт. [576]	Популяционное когортное / ИМ	Популяция с высоким кардиоваскулярным риском. сНПВП ( $n=1005$ ), нНПВП ( $n=5245$ )	Целекоксиб (ОР 1,19) Рофекоксиб (ОР 1,09)	Прием «коксибов» не ассоциируется с риском развития ИМ по сравнению с приемом нНПВП
-------------------------	------------------------------	--	--	---

L. Fischer и соавт. [577]	«Случай ( $n=8688$ ) – контроль ( $n=33\ 923$ )» (VGPRV/первый ИМ)	Здоровые и больные с различными заболеваниями, включая СКВ и РА	НПВП vs без НПВП (ОР 1,07) НПВП (в прошлом) vs без НПВП (ОР 1,05) НПВП (прекратили прием)	Риск развития ИМ увеличивается после прекращения приема НПВП
---------------------------	--	---	---	--

Автор	Тип исследования/ конечная точка	Характеристика пациентов/препараты	Риск (ОР) кардиоваскулярных осложнений	Примечание
L. Fischer и соавт. [578]	«Случай (n=8688) – контроль (33 923» (база данных, Великобритания)/ОИМ	Без НПВП, диклофенак, ибупрофен, напроксен	vs без НПВП (ОР 2,06)	–
L. Garcia-Rodriguez и соавт. [579]	Когортное, «случай (n=4975) – контроль (n=20000)» (Великобритания)/ОИМ или смертельный исход от КБС	Без НПВП в течение 2 лет, прием НПВП: напроксен, диклофенак. Ближайшее время (31–180 дней) и в прошлом (> 180 дней)	НПВП vs контроль (ОР 1,07) Напроксен vs контроль (ОР 0,89) Ибупрофен vs контроль (ОР 1,06) Диклофенак vs контроль (ОР 1,18) Недавний прием vs контроль (ОР 0,98) Прием в прошлом vs контроль (ОР 0,89) НПВП+аспирин vs аспирин (ОР 1,10)	Прием НПВП не ассоциируется с увеличением риска развития ИМ. НПВП не влияют на кардиопротективный эффект аспирина
S. Kimmel и соавт. [580]	«Случай–контроль» (Пенсильвания)/ОИМ	Без аспирина и НПВП, напроксен, ибупрофен, аспирин без НПВП, аспирин +НПВП	Без аспирина: НПВП vs контроль (ОР 0,53) Напроксен (ОР 0,48) Ибупрофен (ОР 0,51) С аспирином НПВП vs контроль (ОР 0,83)	–
R. Schlienger и соавт. [581]	Ретроспективное, «случай (n=3315) – контроль (n=13 139)» (база данных, Великобритания)/ОИМ	Без НПВП, напроксен, ибупрофен, диклофенак. Ближайшее время (1029 дней) и в прошлом (> 30 дней)	Прием НПВП в настоящее время vs контроль (ОР 1,17) Напроксен vs контроль (ОР 0,68) Ибупрофен vs контроль	–

		(ОР 1,17)	
D. Watson и соавт. [582]	Ретроспективное, «случай (n=809) – контроль (n=2285)» (база данных, Великобритания)/ОИМ, внезапная смерть, инсульт	Без НПВП, напроксен, ибупрофен, диклофенак	Напроксен vs контроль (ОР 0,57) Напроксен vs другие НПВП (ОР 0,40) Ибупрофен vs контроль (ОР 0,74) Диклофенак vs контроль (ОР 1,68)
E. Raschke и соавт. [583]	Популяционное, «случай (n=4163) – контроль (n=14 160)» (Quebec, Канада)/ОИМ	Пациенты старше 65 лет. Без НПВП, любой НПВП, напроксен, ибупрофен	Напроксен vs другие НПВП (ОР 0,64) Контроль vs другие НПВП (ОР 0,75)
D. Solomon и соавт. [584]	Ретроспективное, «случай (n=4425) – контроль (n=17 700)»/ОИМ	Без НПВП Любой НПВП	НПВП vs контроль (ОР 1,0) Напроксен vs контроль (ОР 0,84) Ибупрофен vs контроль (ОР 1,02)
S.E. Kimmel и соавт. [585]	Ретроспективное (больные после оперативного лечения)/ОИМ в период госпитализации	–	Кеторолак (внутривенно) vs контроль (без кеторолака) (ОР 0,42)
D. Ko и соавт. [586]	Наблюдательное/смертность в течение года	Пациенты, перенесшие ОИМ	НПВП vs контроль (ОР 0,77); аспирин vs контроль (ОР 0,81); аспирин+НПВП vs контроль (ОР 0,78)
S. Jick и соавт. [587]	Ретроспективное, «случай–контроль»/ОИМ	Прием мелоксикама, напроксена, диклофенака, пироксикама	Умеренное увеличение риска на фоне приема мелоксикама по сравнению с диклофенаком

Автор	Тип исследования/ конечная точка	Характеристика пациентов/препараты	Риск (ОР) кардиоваскулярных осложнений	Примечание
S. Suissa и соавт. [553]	Когортное ( $n=107\ 908$ ); «случай ( $n=558$ ) – контр- роль ( $n=5580$ )» (PharmMetrics Database, США)	Больные РА	Напроксен (ОР 0,98), другие нНПВП (ОР 1,09), целекоксиб (ОР 1,03), рофекоксиб (ОР 1,26)	Увеличения риска разви- тия ИМ на фоне лечения НПВП не отмечено
<b>Примечание.</b> ИМ – инфаркт миокарда, ОИМ – острый инфаркт миокарда, КБС – коронарная болезнь сердца				
<b>Таблица 37. Кардиоваскулярные осложнения на фоне лечения с НПВП («коксибы») по данным РКИ у пациентов с ревматическими заболеваниями</b>				
Исследование	Препарат	Заблевание	Исход	Кардиоваскулярные осложнения
VIGOR [217]	Рофекоксиб, 50 мг Напроксен, 1000 мг	РА ( $n=8076$ )	«Кардиоваскулярная» леталь- ность, инсульт, нестабильная стенокардия, ИМ, ТИА, оста- новка сердца	Всего: Рофекоксиб – 1,1% Напроксен – 0,5% ИМ: Рофекоксиб – 0,5% Напроксен – 0,1% $p<0,05$
CLASS [352]	Целекоксиб, 800 мг Диклофенак, 75 мг Ибупрофен, 800 мг	ОА (72%) РА (28%) ( $n=8059$ )	«Кардиоваскулярная» леталь- ность, инсульт, ИМ, стенокардия	Всего: Целекоксиб – 0,9% НПВП – 1,0% ИМ: Целекоксиб 0,6% НПВП – 0,2%; $p>0,05$
SUCCESS-1 [362]	Целекоксиб, 100 мг и 200 мг; напроксен 500 мг; диклофенак, 50 мг; все препараты 2 раза в день в течение 12 нед	ОА ( $n=13\ 274$ )	Кардиоваскулярные тромботи- ческие осложнения	ИМ: целекоксиб – 10 (0,55/100 пациентов/год), НПВП 1 (0,11/100 пациентов/год); $p=0,11$

TARGET [354]	Люмираксиб, 400 мг vs ибупрофен 2400 мг и напроксен, 1000 мг	ОА ( $n=18\ 325$ )	«Кардиоваскулярная» летальность, инсульт, ИМ	Люмираксиб – 0,65% (59), НПВП – 0,55% (50); $p>0,05$
EDGE [587]	Эторикоксиб Диклофенак	ОА ( $n=7111$ )	«Кардиоваскулярная» летальность, инсульт, нестабильная стенокардия, ТИА, остановка сердца, артериальный и венозный тромбоз	Эторикоксиб – 1,25% Диклофенак – 1,15%; $p>0,05$
GAIT [257]	Целекоксиб, 200 мг/сут, «хондропротекторы», плацебо; 24 нед	ОА ( $n=1583$ )	Кардиоваскулярные осложнения	Увеличения частоты на фоне приема целекоксиба не выявлено
MEDAL [519]	Эторикоксиб, 60 и 90 мг vs диклофенак, 150 мг; 18 мес	ОА и РА ( $n=34\ 701$ )	Кардиоваскулярные катастрофы Цереброваскулярные катастрофы	320 (1,9%) vs 323 (1,9%), из которых погибло по 43 больных (0,26%) 89 (0,53%) vs 79 (0,48%), из которых погибли 6 (0,04%) vs 2 (0,01%)

**Примечание.** ТИА – транзиторная ишемическая атака.

(2% vs 0,5%,  $p=0,03$ ) у пациентов, получавших эти ингибиторы ЦОГ-2, была выше, чем в группе плацебо. Метаанализ результатов этих испытаний продемонстрировал 3-кратное увеличение риска кардиоваскулярных осложнений на фоне приема парекоксиба/вальдекоксиба по сравнению с плацебо [588]. В то же время материалы клинических испытаний вальдекоксиба в общей популяции пациентов, страдающих РА и ОА, не выявили достоверного увеличения риска этих осложнений по сравнению с плацебо [589]. В наблюдательном исследовании было показано, что риск кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений при приеме мелоксикама ( $n=19,087$ ; 0,10% и 0,27%) несколько ниже, чем на фоне приема целекоксиба [590] ( $n=17,458$ ; 0,16%; ОР 1,72; 0,87–3,40 и 0,39%; ОР 1,66; 1,10–2,51, соответственно) и рофекоксиба ( $n=15,268$ ; 0,14%; ОР 1,38; 0,71–2,67 и 0,48%; ОР 1,68; 1,15–2,46, соответственно) [591]. По данным метаанализа РКИ, увеличения частоты тромбоэмболических осложнений у пациентов, принимавших мелоксикам, по сравнению с применением нНПВП, отмечено не было [592]. Более того, имеются данные о кардиопротективном эффекте мелоксикама у пациентов с острым коронарным синдромом [593]. В то же время, по данным других авторов [543, 557, 562, 573], риск развития кардиоваскулярных нарушений у пациентов, получавших мелоксикам, такой же или выше, чем на фоне лечения нНПВП или целекоксибом.

Данные по кардиоваскулярной безопасности нимесулида ограничены. В одном исследовании [564] было показано, что на фоне лечения нимесулидом риск этих осложнения такой же, как и на фоне лечения другими НПВП.

Таблица 38. Кардиоваскулярный эффект сНПВП («коксибы») по данным РККИ при неревматических заболеваниях

Авторы исследования	Препарат	Заболевание	Кардиоваскулярные осложнения
R. Vresalier и соавт. [551] (APPROVe)	Рофекоксиб, 25 мг/сут	Аденома толстой кишки (n=2585)	Рофекоксиб vs плацебо: частота развития ИМ 3,5% vs 1,9% (p<0,001). Различия по общей и «кардиоваскулярной» летальности отсутствуют
S. Solomon и соавт. [552] (APC)	Целекоксиб, 400 и 800 мг/сут	Аденома толстой кишки (n=2035)	Плацебо: целекоксиб, 400 мг — 15 (ОР 2,2); целекоксиб, 800 мг — 20 (ОР 3,0); p=0,06 плацебо vs целекоксиб, 400 мг; p=0,009 плацебо vs целекоксиб, 800 мг
PreSA [553]	Целекоксиб, 400 мг/сут	Аденома толстой кишки (n=1561)	Предварительные результаты: Плацебо — 1,8%; целекоксиб — 1,7%
ADAPT [554]	Целекоксиб, 400 мг/сут Напроксен 200 мг/ 2 раза в сут	Болезнь Альцгеймера (n=2463, возраст >70 лет)	Сравнение с плацебо: целекоксиб — различия отсутствуют; напроксен — увеличение на 50%; исследование прекращено
Nussmeier [555]	Вальдекоксиб, 40 мг Парекоксиб, 40 мг (10 дней)	АКШ (n=1671)	Частота любых сосудистых катастроф и поражения ЖКТ и раневой инфекции: контроль — 0,5%; вальдекоксиб+парекоксиб — 2%; только вальдекоксиб — 1,1; обе группы — 1,6
Ott [556]	Парекоксиб, 80 мг внутривенно Вальдекоксиб, 80 мг (10 дней)	АКШ (n=462)	Частота тяжелых побочных эффектов: контроль — 9%; вальдекоксиб+парекоксиб — 19%

Таблица 39. Частота кардиоваскулярных осложнений на фоне приема целекоксиба по данным плацебо-контролируемых РКИ [594]

Осложнение	Плацебо-группа (n=4057)	Группа применения целекоксиба (n=7642)	ОР	p
Кардиоваскулярные осложнения в целом	7 (1,20)	18 (1,42)	1,11 (0,42–2,67)	0,81
«Кардиоваскулярная» летальность	3 (0,51)	8 (0,63)	1,26 (0,33–4,77)	0,24
Несмертельный ИМ	1 (0,17)	5 (0,39)	1,56 (0,21–11,90)	0,67
Несмертельный инсульт	3 (0,51)	5 (0,39)	0,80 (0,39– 3,31)	0,75
<b>Подгруппы пациентов</b>				
Не принимавшие аспирин	4/3527 (0,81)	10/6466 (0,96)	1,25 (0,39–3,97)	0,71
Принимающие аспирин	3/530 (3,30)	8/996 (3,62)	0,89 (0,21–1,35)	0,86
Без АГ	5/2576 (1,26)	7/4743 (0,83)	0,68 (0,23–2,02)	0,49
С АГ	2/3483 (1,07)	11/2719 (2,56)	1,90 (0,44–6,23)	0,39
Без кардиоваскулярных факторов риска	2/2072 (0,63)	2/3863 (0,30)	0,55 (0,08–3,68)	0,54
С любым кардиоваскулярным фактором риска	5/1271 (1,70)	10/2285 (2,65)	1,44 (0,81–5,12)	0,57
> 2 факторов риска	2/714 (2,21)	6/1314 (2,77)	1,11 (0,23–5,42)	0,90

Противоречивы результаты нескольких метаанализов исследований, касающихся связи между приемом НПВП и риском развития кардиоваскулярных осложнений [594–597]. По данным М. Kearney и соавт. [595], применение сНПВП ассоциируется с 42% увеличением риска сосудистых осложнений (по сравнению с плацебо), а именно 1,2% в год на фоне приема сНПВП и 0,9% на фоне применения плацебо ( $p=0,0003$ ). Эта тенденция связана в первую очередь с увеличением частоты ИМ (0,6 и 0,3% в год,  $p=0,0003$ ), но не других сосудистых осложнений. В то же время различия в риске сосудистых осложнений между нНПВП и сНПВП отсутствовали (1 и 0,9% в год соответственно). При анализе нНПВП отмечено увеличение риска на фоне приема диклофенака (ОР 1,63; 1,12–2,37), ибупрофена (ОР 1,51; 0,96–2,37) и отсутствие этой тенденции при применении напроксена (ОР 0,92; 0,96–2,37).

S. Salperet и соавт. [596] проанализировали материалы РКИ ( $n=13$ , длительность не менее 6 нед) НПВП у пациентов ( $n=7718$ ) с заболеваниями суставов и болезнью Альцгеймера и не обнаружили связи между приемом НПВП и риском сосудистых осложнений. Так, у пациентов с заболеваниями суставов риск сосудистых осложнений в группе больных, получавших НПВП, был ниже, чем в группе плацебо (ОР 0,6; 0,2–0,7), а при болезни Альцгеймера выше, чем в группе плацебо (ОР 1,6; 0,9–2,7). Примечательно, что по данным этого метаанализа, напроксен не обладал «кардиопротективным» эффектом по сравнению с другими нНПВП.

Таблица 40. Частота кардиоваскулярных осложнений на фоне приема целекоксиба и НПВП по данным РКИ [594]

Осложнение	В группе применения нНПВП (n=13 990)	В группе применения целекоксиба (n=19 773)	ОР	p
Кардиоваскулярные осложнения в целом	49 (1,12)	54 (0,96)	0,90 (0,60–1,33)	0,59
«Кардиоваскулярная» летальность	19 (0,43)	12 (0,21)	0,57 (0,28–1,14)	0,11
Несмертельный ИМ	15 (0,34)	32 (0,57)	1,76 (0,93–3,35)	0,08
Несмертельный инсульт	15 (0,34)	10 (9,18)	0,51 (0,23–1,10)	0,09
<b>Подгруппы пациентов</b>				
Не принимавшие аспирин	31/12 355 (0,83)	26/17 599 (0,53)	0,68 (0,40–1,16)	0,16
Принимающие аспирин	11/1613 (2,83)	28/2174 (3,67)	1,25 (0,60–2,30)	0,42
Без АГ	26/10 557 (0,84)	32/15 907 (0,75)	0,90 (0,54–1,50)	0,69
С АГ	23/3423 (1,78)	22/3666 (1,56)	0,87 (0,47–1,61)	0,67
Без кардиоваскулярных факторов риска	18/9018 (0,70)	19/13 886 (0,53)	0,73 (0,39–1,36)	0,32
С любым кардиоваскулярным фактором риска	13/3269 (3,10)	17/3928 (1,27)	1,21 (0,53–2,69)	0,64
> 2 факторов риска	18/3703 (2,90)	18/3958 (2,54)	0,87 (0,45–1,69)	0,68

В то же время метаанализ результатов РКИ целекоксиба ( $n=7462$  и  $n=19 773$ ) не выявил нарастания частоты кардиоваскулярных осложнений по сравнению с плацебо ( $n=4057$ ) (табл. 39) и нНПВП ( $n=13 990$ ) (табл. 40). В метаанализ были включены результаты всех исследований целекоксиба (доза от 200 до 800 мг/сут), длительностью от 2 нед до 2 лет. Установлено, что прием целекоксиба не ассоциируется с увеличением риска кардиоваскулярных осложнений по сравнению с применением как плацебо, так и нНПВП [594]. Однако продолжительность большинства испытаний целекоксиба и нНПВП была относительно короткой.

Иные результаты были получены L. Solomon и соавт. [597], в ходе метаанализа 6 длительных РКИ, в которых целекоксиб использовался по неревматологическим показаниям и сравнивался с плацебо ( $n=7950$ ). Суммарно риск ИМ был повышен: ОР 1,6 (1,1–2,3), при этом отмечалась зависимость от дозы и кратности приема. Так, для дозы 400 мг однократно риск был минимальным (ОР 1,1, 0,6–2,0) по сравнению с дозой 200 мг 2 раза в день (ОР 1,8; 1,1–3,1) и 400 мг 2 раза в день (ОР 3,1; 1,5–6,1).

Метаанализ, проведенный L. Chen и D. Ashcroft [598] (всего 55 РКИ,  $n=99,087$ ), показал суммарное увеличение риска ИМ при использовании «коксибов» по сравнению с плацебо (ОР 1,46; 1,02–2,09) и нНПВП (ОР 1,45; 1,09–1,93). По данным авторов, максимальный риск был выявлен для рофекоксиба (ОР 5,39; 2,08–14,02) по сравнению с напроксеном.

Оценка сравнительного риска развития ИМ при использовании различных нНПВП представлена в метаанализе G. Singh и соавт. [599], основанном на данных



Таблица 41. Частота ИМ на фоне лечения НПВП по данным систематического анализа исследований «случай–контроль» [309]

Препарат	Число РКИ	Число больных	Относительный риск (95% ДИ)
Любой НПВП	12	258 546	1,28 (1,25–1,32)
Напроксен	9	257 940	1,08 (1,00–1,15)
Целекоксиб	5	195 419	1,17 (1,06–1,28)
Ибупрофен	6	153 593	1,19 (1,13–1,25)
Диклофенак	5	131 497	1,48 (1,39–1,58)
Рофекоксиб	5	131 497	1,63 (1,49–1,79)

14 РКИ. Суммарно (для всех препаратов) он оказался достаточно низким – ОР 1,19 (1,08–1,31), однако был более высок для диклофенака (ОР 1,38; 1,22–1,57). Для ибупрофена он составил 1,11 (1,06–1,17), для напроксена – 0,99 (0,88–1,11) [599].

P. Scott и соавт. [600] представили систематический обзор когортных исследований, исследований «случай–контроль», РКИ, касающихся применения НПВП для профилактики аденоматозного полипоза кишечника, и РКИ, в которых сравнивались нНПВП и сНПВП при применении у пациентов с различными формами артритов (табл. 41).

При анализе результатов исследований «случай–контроль» (12 исследований,  $n=311\ 599$ ) выявлено статистически недостоверное увеличение риска развития ИМ у лиц, принимавших НПВП (ОР 1,14). При анализе действия отдельных НПВП увеличение риска отмечено только при приеме диклофенака (ОР 1,42) и рофекоксиба (ОР 1,61). В 4 когортных исследованиях ( $n=922\ 000$ ) нарастание риска на фоне лечения НПВП не отмечено (ОР 1,0), за исключением приема рофекоксиба (ОР 1,26). Результаты 3 РКИ, касающихся применения целекоксиба, рофекоксиба и аспирина для профилактики аденоматозного полипоза толстого кишечника ( $n=5365$ ), свидетельствуют об увеличении риска у пациентов, получавших любой из перечисленных препаратов (ОР 2,89; 1,58–5,25). Для целекоксиба ОР составил 2,36, рофекоксиба–3,38. Риск был повышен даже при использовании аспирина в низких дозах (ОР 5,0; 0,59–42,5), однако в последнем случае число эпизодов кардиоваскулярных катастроф было очень низкое. Материалы длительных РКИ (8 исследований,  $n=37761$ ), посвященных сравнению нНПВП с сНПВП, свидетельствуют об абсолютном нарастании частоты развития ИМ у пациентов, получавших сНПВП — «коксибы» (55 эпизодов) по сравнению с принимавшими нНПВП (33 эпизода), но частота тяжелых осложнений со стороны ЖКТ была существенно выше при приеме нНПВП (149 эпизодов), чем сНПВП (55 эпизодов). При анализе всей совокупности данных (62 исследования, 94 599 участников) в целом частота развития ИМ была выше на фоне приема сНПВП, чем нНПВП, но достоверное увеличение риска отмечено только при приеме рофекоксиба (ОР 2,24).

По данным популяционного исследования, в которое вошли 912 пациентов, перенесших геморрагический инсульт, и 9059 лиц контрольной группы, на фоне приема

НПВП не отмечается нарастания частоты геморрагического инсульта (ОР 0,92–1,13), независимо от пола, возраста и наличия АГ [601].

Иные данные были показаны в отношении ишемического инсульта в ходе популяционного исследования М. Нааг и соавт. [602] ( $n=7636$ , 807 эпизодов инсульта). Прием и нНПВП, и сНПВП повышал риск развития этого осложнения: ОР 1,72 (1,22–2,44) и 2,75 (1,28–5,95). Следует отметить, что практически все эпизоды ишемического инсульта, возникшие на фоне приема сНПВП, были связаны с применением рофекоксиба (6 из 7).

#### **Взаимодействие НПВП с аспирином и риск развития кардиоваскулярных осложнений**

По данным экспериментальных исследований, некоторые НПВП (ибупрофен, напроксен, индометацин) могут конкурировать с аспирином за связывание с активным центром ЦОГ-1 и подавлять его «антиагрегантный» эффект [603–606]. Однако взаимодействия кетопрофена [607], диклофенака [605], целекоксиба [608] и мелоксикама [609] с аспирином не отмечено. Материалы эпидемиологических исследований, касающиеся риска кардиоваскулярных осложнений у пациентов, одновременно принимающих НПВП и аспирин, противоречивы (табл. 42).

Например, по данным одних авторов, прием ибупрофена или любых нНПВП (> 60 дней), ассоциируется с увеличением риска развития ИМ. Однако в других исследованиях связи между сочетанным приемом аспирина и нНПВП (включая ибупрофен) и развитием кардиоваскулярных осложнений не прослеживалось.

По данным G. Singh и соавт. [610] (база данных California Medicare, 1999–2004 гг.), применение аспирина снижает риск развития ИМ на фоне лечения рофекоксибом (ОР 1,31; 1,20–1,43 vs ОР 1,03; 0,86–1,24), целекоксибом (ОР 1,12; 1,04–1,19 vs ОР 0,88; –0,76–1,02), мелоксикамом (ОР 1,52; 1,03–2,11 vs ОР 0,53; 0,26–1,10). Влияние приема аспирина на риск развития ИМ у лиц, принимавших индометацин (ОР 1,65; 1,14–2,03 vs ОР 1,21; 0,65–2,27) и ибупрофен (ОР 1,08; 0,98–1,19 vs ОР 1,20; 0,94–1,51), не отмечено.

#### **Клиническое значение**

По данным длительных РКИ, кардиоваскулярные и цереброваскулярные осложнения возникают более чем у 1–2% больных в течение 6–12 мес непрерывного приема НПВП в высоких дозах. Суммарно более 10% больных с подобными осложнениями умирают.

#### **Факторы риска кардиоваскулярных осложнений**

Опасность серьезных нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы существенно выше у больных, имеющих стандартные кардиоваскулярные факторы риска (диагностированные кардиологические заболевания, избыточная масса тела, курение, нарушения липидного обмена, СД, тромбозы периферических сосудов), а также АГ.

Их значение показывает метаанализ W. White и соавт. [594], в котором оценивался риск сердечно-сосудистых осложнений по данным РКИ, в котором сравнивались целекоксиб и нНПВП. У больных, не имеющих АГ, осложнения отмечены с частотой 0,75 и 0,84 соответственно, при наличии АГ вдвое чаще – 1,56 и 1,78, при отсутствии кардиоваскулярных факторов риска – 0,53 и 0,7, при наличии 1 фактора риска – 1,27 и 3,1, 2 факторов и более – 2,54 и 2,9 пациентов/год соответственно.

Близкие результаты были показаны W. Huang и соавт. [562], исследовавшими 9602 пациента поликлиник Тайваня, не менее 180 дней принимавших целекоксиб, мелокси-

Таблица 42. Взаимодействие между ибупрофеном и аспирином по данным фармакоэпидемиологических исследований

Автор	Популяция/тип исследования	Исход	Препараты	ОР
<b>Исследования, в которых взаимодействие обнаружено</b>				
T. MacDonald и соавт. [611]	Общая практика/когортное	Смертность от КВЗ	Аспирин + ибупрофен Аспирин + диклофенак	1,73 0,80
S. Kimmel и соавт. [580]	Популяционный контроль и выписка из стационара после ИМ/«случай–контроль»	Первый несмертельный ИМ	Аспирин + НПВП Аспирин + ибупрофен (частый прием)	0,83 2,03
T. Kirth и соавт. [612]	Мужчины (PHS)/ РКИ	Первый ИМ	Аспирин + НПВП В течение 1–59 дней > 60 дней	1,10 2,84
M. Hudson и соавт. [613]	Ретроспективное, популяционное (n=18 503)	ОИМ	Аспирин + ибупрофен Когда-либо > 30 дней > 60 дней	1,01 1,13 1,83
<b>Исследования, в которых взаимодействия не обнаружено</b>				
J. Curtis и соавт. [614]	Medicare/когортное	Смертность за год	Аспирин + НПВП Аспирин + ибупрофен	0,96 0,84
T. Patel и соавт. [615]	Госпиталь ветеранов/когортное	ИМ	Аспирин + ибупрофен	0,61
L. Garcia-Rodriguez и соавт. [579]	Общая практика (GPRD)/«случай–контроль»	Смертность от ИМ и КВЗ	Аспирин + НПВП Аспирин + ибупрофен	1,1 1,08

*Примечание.* КВЗ – кардиоваскулярное заболевание.

кам или рофекоксиб. Частота развития ИМ, нестабильной стенокардии, инсульта и транзиторной ишемии миокарда составила у лиц, не имевших диагностированных кардиологических заболеваний, соответственно 1,1; 0,6; 2 и 0,6% и была более чем в 5 раз выше среди имевших данную патологию в анамнезе — 5,0; 4,8; 6; 5,8% соответственно.

Особенно высок риск кардиоваскулярных осложнений (в том числе фатальных) у больных ИБС, перенесших ИМ, а также операции на сердце и сосудах (АКШ, стентирование) [616–618].

Риск повышается при использовании НПВП в высоких дозах в течение длительного времени — именно при таком режиме назначения было выявлено нарастание частоты кардиоваскулярных осложнений при использовании рофекоксиба и других представителей «коксибов» [616, 617]. Нет четких данных о том, что комбинированный прием НПВП и ГК может увеличивать риск развития кардиоваскулярных осложнений, однако логично предположить, что в этом случае следует ожидать отрицательный суммированный показатель нежелательных эффектов этих препаратов.

### **Профилактика кардиоваскулярных осложнений**

Основным методом снижения риска сердечно-сосудистых осложнений является ограничение использования любых НПВП у больных с высоким кардиоваскулярным риском (прогрессирующая ИБС, перенесенный ИМ и инсульт, а также операции на сердце и коронарных сосудах). Своевременное выявление и коррекция коморбидных заболеваний сердечно-сосудистой системы (в частности, АГ) также снижают вероятность развития тромбоемболических осложнений. При необходимости у больных группы высокого риска возможно использование более безопасных НПВП — напроксена и целекоксиба в сочетании с адекватной антиагрегантной терапией (аспирина в низких дозах) [619].

### **Применение НПВП и сердечная недостаточность**

Прием НПВП ассоциируется с риском декомпенсации застойной сердечной недостаточности (ЗСН). Патогенез этого осложнения в основном связан со способностью НПВП отрицательно влиять на функцию почек, приводящей к задержке воды и натрия, а также повышению тонуса периферических сосудов с нарастанием постнагрузки [506, 507]. Согласно данным наблюдательных исследований и исследований «случай–контроль» риск госпитализаций по поводу сердечной недостаточности существенно увеличивается у пациентов, принимающих нНПВП и рофекоксиб, но не целекоксиб (табл. 43).

### **Клиническое значение**

По данным РКИ, декомпенсация ЗСН является достаточно редким, но несомненно жизнеугрожающим состоянием. В РКИ VIGOR [217] эта патология была отмечена у 0,5% получавших рофекоксиб и 0,2% применявших напроксен. В РКИ SUCCESS [362] частота декомпенсации ЗСН составила 0,22 эпизода на фоне приема целекоксиба vs 1,0 на 100 пациентов/год при использовании диклофенака или напроксена. По результатам программы MEDAL [295] ЗСН стала причиной прерывания терапии у 0,1–0,7% больных, получавших эторикоксиб (в зависимости от дозы) и ~0,2% применявших диклофенак.

### **Факторы риска**

ЗСН чаще развивается на фоне приема нНПВП у больных, уже имевших данную патологию, а также у страдающих АГ, патологией почек и СД. Риск повышается при использовании НПВП в высоких дозах.

### **Заключение**

Опасные кардиоваскулярные осложнения на фоне приема современных НПВП возникают чаще, чем угрожающие жизни осложнения со стороны верхних отделов ЖКТ, и

Таблица 43. Риск развития сердечной недостаточности на фоне приема НПВП

Автор	Тип исследования/ конечная точка	Характеристика группы	Риск осложнения	Комментарий
E. Heerdink и соавт. [620]	Популяционное/ госпитализация по по- воду ЗСН (n=10 519)	Возраст больных >55 лет, прием диуретиков	На фоне приема НПВП + диуретики (ОР 1,8)	Увеличение риска госпитализа- ций у получающих НПВП на фо- не приема диуретиков
J. Feenstra и соавт. [621]	Популяционное/раз- витие ЗСН (n=7277)	Возраст больных > 55 лет	Развитие ЗСН (ОР 1,1), де- компенсация ЗСН (ОР 1,4); прием > 1 НПВП – развитие ЗСН (ОР 1,2), декомпенсация ЗСН (ОР 9,9)	Прием НПВП не ассоциируется с развитием ЗСН. Прием НПВП ас- социируется с развитием деком- пенсации ЗСН
L. Garcia- Rodriguez и соавт. [622]	Популяционное, «случай (n=1 394 764) — контроль (n=5000)»/развитие ЗСН	Возраст больных = 40–84 года (n=3123)	Прием НПВП в настоящее время (ОР 1,59). Периодический (ОР 1,08). Недавний (ОР 1,13). В прошлом (ОР 0,96). 0–30 дней (ОР 2,13). 31–365 дней (ОР 1,32). > 365 дней (ОР 1,54)	Прием НПВП увеличивает риск развития ЗСН, особенно у паци- ентов с АГ, СД, почечной недо- статочностью, преимущественно в 1-й месяц приема
M. Hadson и соавт. [623]	Популяцион- ное/ЗСН или леталь- ный исход (n=2256)	Возраст больных > 66 лет, получающие НПВП	НПВП vs цецекоксиб (ОР 1,26), рофекоксиб vs цецекок- сиб (ОР 1,27), НПВП vs рофе- коксиб (ОР 0,99)	Прием рофекоксиба и НПВП ассоциируется с увеличением риска развития ЗСН по сравне- нию с цецекоксибом
S. Vergastry и соавт. [624]	Когортное; «случай (n=520)–контроль (n=5200)»	РА	Прием нНПВП (ОР 0,8), на- проксена (ОР 1,3), других НПВП (ОР 0,8), сНПВП (ОР 0,9), цецекоксиба (ОР 0,6), рофекоксиба (ОР 1,8)	Прием рофекоксиба ассоциируется с увеличением, а цецекоксиба – с уменьшением риска развития ЗСН
M. Mamdani и соавт. [625]	Популяционное, ретроспективное	Возраст пациентов > 65 лет. Рофекоксиб (n=14 583), цецекоксиб (n=18908),	Рофекоксиб vs контроль (ОР 1,8), нНПВП vs контроль (ОР 1,4), цецекоксиб vs контроль (ОР 1,0)	Риск госпитализации по поводу ЗСН выше на фоне приема рофекоксиба и нНПВП, по сравнению с цецекоксибом

Автор	Тип исследования/ конечная точка	Характеристика группы	Риск осложнения	Комментарий
Page [626]	«Случай (n=365)–контроль (n=658)»	nНПВП (n=5391), кон- троль (n=100 000)	Прием НПВП vs без приме- ния НПВП (ОР 2,1). При за- болевании сердца в анамнезе (ОР 10,5)	Риск ассоциируется с приемом НПВП в высоких дозах и приме- нением НПВП с длительным T <sub>1/2</sub>

являются класс-специфической патологией. В течение 6–12 мес непрерывного приема НПВП в высоких дозах дестабилизация АД отмечается у ~5%, дестабилизация сердечной недостаточности – у ~0,5%, а кардиоваскулярные и цереброваскулярные катастрофы – у 1–2% больных.

- Расчет риска кардиоваскулярных осложнений должен быть обязательным компонентом оценки суммарного риска при назначении НПВП (аналогично оценке риска НПВП-гастропатии).

- Необходимо информировать пациентов и врачей о риске подобных осложнений и проводить тщательный «мониторинг» состояния сердечно-сосудистой системы (активное выявление характерных жалоб, контроль АД, ЭКГ) в течение всего периода приема НПВП у больных, имеющих соответствующие факторы риска.

- Следует избегать назначения любых НПВП больным с крайне высоким риском кардиоваскулярных катастроф (прогрессирующая ИБС, перенесенный ИМ и операции на коронарных сосудах), а также больным с неконтролируемой АД и сердечной недостаточностью.

- В терапии больных, имеющих умеренный и высокий риск кардиоваскулярных осложнений, следует отдавать предпочтение более безопасным в отношении этой патологии препаратам – напроксену и целекоксибу. Для пациентов группы высокого риска (в частности, с ИБС) назначение НПВП возможно только на фоне адекватной антиагрегантной терапии (аспирин в низких дозах и, возможно, иные препараты, влияющие на систему гемостаза).

- Препаратами выбора для антигипертензивной терапии больных, нуждающихся в длительном приеме НПВП, являются пролонгированные блокаторы кальциевых каналов (амлодипин).

### Поражение почек, ассоциированное с приемом НПВП

Эйкозаноиды, прежде всего ПГ E<sub>2</sub>, играют важнейшую роль в регуляции почечного кровотока, поддержании эффективного давления в почечных клубочках, а также в процессе реабсорбции натрия и воды. Необходимо отметить, что, в отличие от большинства тканей человеческого организма, «патологическая» изоформа ЦОГ-2 определяется в почках и в нормальных условиях. Как показывают недавние исследования, она играет существенную роль в регуляции системного АД и водно-солевого равновесия и фактически является для почек «структурным» ферментом. Поэтому применение и nНПВП, и sНПВП может отрицательно влиять на функцию почек [506, 507, 627, 628].

Взаимосвязь между приемом НПВП и развитием патологии почек четко доказана [629, 630]. К характерным проявлениям нефротоксичности НПВП относят умеренное снижение клубочковой фильтрации, сочетающееся с отеками и повышением АД, небольшим увеличением уровня креатинина и мочевины в сыво-

ротке и гиперкалиемией [631–633]. В большинстве случаев эти нарушения развиваются в первые 2 нед от начала лечения, носят транзиторный характер и при раннем выявлении и отмене НПВП полностью обратимы [629, 631–633].

Вышесказанное подтверждают результаты метаанализа, в котором оценивались данные 23 РКИ эффективности НПВП при послеоперационном обезболивании. Кратковременное использование этих препаратов в терапии больных, не имевших исходно патологии почек, не вызывало клинически значимого нарушения их функции [634].

Однако у больных с тяжелой коморбидной патологией на фоне длительного приема НПВП в высоких дозах в ряде случаев может развиваться острая почечная недостаточность (ОПН) [630]. Более редкой формой почечной патологии, связанной с длительной ишемией, обусловленной ингибированием синтеза вазодилаторных ПГ, считается анальгетическая нефропатия. Ее появление отмечается при длительном (10–20 лет) лечении НПВП, а патогенез связан с медленно прогрессирующим некрозом почечных сосочков. Анальгетическая нефропатия характеризуется канальцевой дисфункцией и нарушением концентрационной функции почек, а в финальной стадии приводит к ХПН [631–633]. К очень редким побочным эффектам, возникающим на фоне длительного лечения НПВП, относят интерстициальный нефрит, который развивается у женщин пожилого возраста, чаще на фоне приема производных пропионовой кислоты.

### **Эпидемиология**

По данным 2 эпидемиологических исследований, прием НПВП увеличивает риск развития ОПН в 2–3 раза. В работе V. Schneider и соавт. [635], у лиц > 65 лет (Квебек; 4228 случаев ОПН, 85 400 – контрольная группа) прием НПВП ассоциировался с 2-кратным риском госпитализации по поводу ОПН (ОР 2,05; 1,61–2,6). Данные С. Huerta и соавт. [636], основанные на наблюдении 386 916 больных в возрасте 50–84 года (103 эпизода ОПН, 5000 – контрольная группа), показали 3-кратное повышение риска при приеме НПВП (ОР 3,2; 1,8–5,8).

Хотя сНПВП могут в такой же степени нарушать функцию почек, как и нНПВП [637, 638], отдельные представители этой группы демонстрируют низкий уровень нефротоксичности. По данным метаанализа (114 РКИ, включавших 116 094 пациентов), прием рофекоксиба ассоциировался с нарастанием риска возникновения побочных эффектов в отношении почек (ОР 1,53; 1,33–1,76), в том числе периферических отеков (ОР 1,43; 1,23–1,66), АГ (ОР 1,55; 1,29–1,85), нарушения функции почек (ОР 2,31; 1,05–5,07) по сравнению с контрольной группой. Однако на фоне приема целекоксиба по сравнению с группой контроля наблюдалось умеренное снижение риска нарушения функции почек (ОР 0,61; 0,40–0,94) и развития АГ (ОР 0,93; 0,71–0,97) [639].

### **Клиническое значение**

Хотя НПВП-ассоциированная нефропатия в большинстве случаев носит обратимый характер, она может быть жизнеугрожающей в тех ситуациях, когда сопровождается высоким АД или приводит к развитию ОПН. Кроме того, нефропатия является причиной отмены терапии. Так, в РКИ CLASS, длившемся 6 мес, число отмен терапии из-за ренальных осложнений составило 44 (1,1%) в группе больных, получавших целекоксиб в дозе 800 мг, и 41 (1,0%) в группе больных, принимавших диклофенак, 150 мг, или ибупрофен, 2400 мг [352]. По данным 18-месячного РКИ MEDAL, нарушение функции почек привело к прекращению лечения у 0,4–2,3% больных, получавших эторикоксиб 90 и 60 мг, и 0,4–1,0% на фоне приема диклофенака, 150 мг [519].

### **Факторы риска**

Ведущим фактором риска нарушения функции почек является снижение почечной перфузии [640], а к факторам риска относятся пожилой возраст (> 65 лет), скрытая почечная недостаточность, ЗНС, цирроз печени, использование диуретиков, дегидратация и снижение АД [630, 632]. Риск развития нефропатии возрастает при совместном использовании НПВП и некоторых лекарственных препаратов, в частности ингибиторов АПФ, аминогликозидов и циклоспорина А [641–645].

По данным J. Blackshears и соавт. [641], нарушение функции почек на фоне лечения НПВП ассоциировалось со следующими факторами: возраст > 65 лет (79%), атеросклеротическое поражение сосудов (76%), использование диуретиков (84%), а также наличие подагры (42%), ЗСН (18%), болезней почек (21%) и СКВ (8%).

В ходе исследования («случай–контроль») [646] была выявлена взаимосвязь между недавним приемом НПВП (<90 дней) и увеличением риска госпитализации по поводу нарушения функции почек (ОР 2,2, 1,1–4,5) у пациентов, получающих ингибиторов АПФ.

По данным С. Huerta и соавт. [636], прием кардиологических препаратов ассоциируется со значительным (более чем 5-кратным) увеличением риска развития почечной недостаточности, причем наибольшим был риск на фоне приема диуретиков (ОР 11,6; 4,2–32,2).

### **Профилактика**

Профилактика развития нефропатии основана на тщательном учете факторов риска развития этой патологии перед и в период применения НПВП. Особое значение имеет тщательное обследование больных, нуждающихся в длительном использовании этих препаратов, для исключения бессимптомной коморбидной патологии почек. Особое значение имеет определение клиренса креатинина (в значительно большей степени, чем его абсолютный уровень). Если он менее 60 мл/мин, НПВП следует назначать с осторожностью, а индекс креатинина менее 30 мл/мин служит противопоказанием к назначению любых НПВП [640–642, 647–649].

Следует избегать неблагоприятных сочетаний НПВП с препаратами, повышающими риск возникновения нарушения функции почек, такими как циклоспорин и аминогликозиды. У пациентов, имеющих факторы риска развития нефропатии, следует отдавать предпочтение более безопасным НПВП (по всей видимости, таким является целекоксиб).

### **Заключение**

- НПВП-ассоциированная нефропатия, проявляющаяся снижением функции почек, отеками и АГ, возникает у 1% больных, регулярно принимающих НПВП в высоких дозах. В подавляющем большинстве случаев эти изменения носят транзиторный характер и полностью обратимы при отмене приема НПВП, однако у больных с серьезными факторами риска возможно развитие ОПН. При длительном (многолетнем) приеме НПВП недиагностированная нефропатия может принять необратимый характер и привести к ХПН.

- Наиболее важными факторами риска развития НПВП-ассоциированной нефропатии являются исходная патология почек с нарушением их функции (клиренс креатинина менее 60 мл/мин), гиповолемия, тяжелые коморбидные заболевания сердечно-сосудистой системы, сопровождающиеся существенным снижением почечной перфузии, сопутствующий прием нефротоксичных препаратов (аминогликозиды, циклоспорин А и др.). Нефропатия чаще развивается у людей пожилого возраста и на фоне приема НПВП в высоких дозах.



• Профилактика НПВП-ассоциированной нефропатии основана на учете соответствующих факторов риска. При наличии последних необходимо контролировать клиренс креатинина перед и на фоне приема НПВП: при уровне клиренса около 60 мл/мин НПВП следует использовать с особой осторожностью (препаратом выбора, по всей видимости, является цефекоксиб), а при уровне 30 мл/мл и менее НПВП могут быть назначены только по жизненным показаниям.

#### **Прием НПВП и патология легких**

У 10–20% пациентов, страдающих бронхиальной астмой, наблюдается гиперчувствительность к аспирину и НПВП, проявляющаяся тяжелым обострением астмы. Эта патология ранее называлась «аспирин-чувствительной» бронхиальной астмой, а в настоящее время — «аспирин-индуцированное респираторное заболевание» (aspirin-exacerbated respiratory disease) [650–653]. Установлено, что сНПВП (нимесулид, мелоксикам, цефекоксиб) не обладают перекрестной реактивностью с аспирином и НПВП в отношении индукции обострения астмы и являются препаратами выбора у этой категории пациентов [654].

#### **Прием НПВП и репарация переломов**

Установлено, что сНПВП и нНПВП в равной степени оказывают негативное влияние на консолидацию переломов у лабораторных животных. Это привлекло внимание к проблеме рациональной анальгезии у пациентов с переломами костей скелета, в том числе остеопоретических. Клинические данные, касающиеся влияния НПВП на срастание переломов костей скелета, крайне немногочисленны. Предварительные результаты свидетельствуют о негативном влиянии «стандартных» НПВП (кеторолак) на заживление переломов позвоночника и отсутствии такового у ингибиторов ЦОГ-2 (рофекоксиб). До получения более доказательных данных следует рекомендовать по возможности ограничить длительность применения НПВП как анальгетиков у пациентов с переломами костей [655, 656].

#### **Применение НПВП и риск развития послеоперационного кровотечения**

НПВП обладают способностью подавлять агрегацию тромбоцитов за счет обратной блокады ЦОГ-1, приводящей к снижению синтеза тромбоксана ( $\text{TxA}_2$ ). У пациентов, не имеющих существенных нарушений свертывающей системы, этот механизм компенсируется параллельным снижением синтеза простаглицина ( $\text{PGI}_2$ ) эндотелиальными клетками (ЦОГ-2-зависимый процесс) и не приводит к существенным нарушениям коагуляции. Однако в ситуациях, сопровождающихся массивным повреждением ткани (серьезные травмы, хирургические операции) и системной активацией факторов, влияющих на свертывающую систему (в том числе простаглицина), применение НПВП может привести к дисбалансу системы  $\text{PGI}_2/\text{TxA}_2$  и антикоагулянтным сдвигам [657, 658].

Частота кровотечений из области операционной раны у больных, получавших НПВП, превышает 1% [659–663], однако большинство из них низкой интенсивности и не требует повторного хирургического вмешательства или гемотрансфузии. Это подтверждают данные наиболее крупного исследования безопасности НПВП, используемых для послеоперационного обезболивания [347]. В РКИ было включено 11, 245 больных после «больших» хирургических операций. Пациенты 1-й группы получали кеторолак (парентерально в течение 1–2 дней в дозе до 90 мг/сут, затем перорально 1–7 дней перорально до 40 мг/сут), во 2-й группе применяли диклофенак (парентерально в течение 1–2 дней до 150 мг/сут, затем в течение 1–7 дней перорально до 150 мг/сут), в 3-й группе — кето-

профен (парентерально в течение 1—2 дней до 200 мг/сут, затем перорально в течение 1—7 дней до 200 мг/сут). Частота послеоперационных кровотечений составила 1,1; 1,4 и 0,6% соответственно (недостоверно). При этом ЖКТ-кровотечения возникли лишь у 4 больных (причем ни у одного на фоне приема кеторолака).

Факторами риска являются большой объем оперативного вмешательства, наличие исходных гемокоагуляционных нарушений и введение антикоагулянтов (в том числе низкомолекулярного гепарина), причем использование последних увеличивает опасность кровотечения в 2—3 раза.

Результаты отдельных исследований показали, что у больных, получавших сНПВП (целекоксиб), хирургические кровотечения возникают реже, чем у принимавших нНПВП [662, 663]. Данные метаанализа 52 РКИ ( $n=4895$ ), в ходе которых сравнивались эффективность и безопасность различных НПВП для периоперационного обезболивания, также позволяют говорить о существенном преимуществе сНПВП в плане снижения риска послеоперационного кровотечения, но не в отношении иных осложнений, в частности почечной недостаточности [145] (табл. 44).

Таблица 44. Риск развития осложнений на фоне приема НПВП для периоперационного обезболивания по данным метаанализа [145]

Осложнения	Число наблюдений (%)		ОР
	На фоне приема нНПВП	В контрольной группе	
Кровотечение из области операции	13 (1,7) из 760	1 (0,2) из 604	4,54 (1,54—13,4)
ЖКТ-кровотечение	4 (2,3) из 171	0 (0) из 111	5,12 (0,65—40,6)
Олигурия	24 (4,3) из 560	9 (2,2) из 409	1,69 (0,82—3,47)
Почечная недостаточность*	1 (0,9) из 111	0 (0) из 105	7,03 (0,14—355)
Осложнения	Число наблюдений (%)		ОР
	На фоне приема сНПВП	В контрольной группе	
Кровотечение из области операции	Нет	Нет	—
ЖКТ-кровотечение	3 (0,7) из 442	0 (0) из 221	4,45 (0,4—50)
Олигурия	53 (12,0) из 450	18 (8,1) из 222	1,47 (0,81—2,48)
Почечная недостаточность*	7 (1,4) из 512	0 (0) из 291	4,86 (1,05—23,4)

\* Повышение креатинина выше 2 мг/дл.

### ЛОКАЛЬНЫЕ НПВП

Результаты ряда РКИ [261—265] и их метаанализа [266] свидетельствуют об удовлетворительной анальгетической активности и более высокой безопасности локальных НПВП (по сравнению с системным назначением НПВП) в отношении болей, связанных с поражением мягких тканей и остеоартрозом коленного сустава (табл. 45, 46) (уровень А).

Применение локальных НПВП включено в международные [237—239] и российские [180] рекомендации по фармакотерапии ОА коленного сустава.

Таблица 45. Эффективность локальных НПВП при хронических болях

Характеристика исследований	Число исследований	Число пациентов	Число пациентов с эффектом терапии/всего		ОР (95% ДИ)
			в группе лечения	в группе применения плацебо	
Всего исследований	14	1502	371/771	193/731	1,9 (1,7–2,2)
Исследования высокого качества	10	1197	247/622	98/575	2,4 (2,0–3,0)
При артрозе коленного сустава	5	567	127/307	58/260	2,0 (1,6–2,0)
При других мышечно-скелетных заболеваниях	9	935	244/464	135/471	1,9 (1,6–2,2)

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НПВП С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

В процессе лечения НПВП необходимо иметь в виду их способность взаимодействовать с другими лекарственными средствами, особенно непрямыми антикоагулянтами, диуретиками,  $\beta$ -блокаторами, ингибиторами АПФ, солями лития и пробенецидом, которые нередко назначают больным с РЗ, особенно в пожилом возрасте (табл. 47).

### ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ НПВП В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

При использовании препаратов этой группы следует учитывать следующие положения.

- Применение НПВП (в виде монотерапии или в комбинации с другими анальгетическими препаратами) целесообразно при острых или хронических заболеваниях и патологических состояниях, проявляющихся болями, связанными с воспалением, травмой и оперативными вмешательствами.

- Уменьшение боли относят к основным направлениям противоревматической терапии, поэтому использование НПВП показано всем больным с РЗ, испытывающим боли, связанные с воспалительным или дегенеративным поражением органов опорно-двигательной системы.

- Продолжительность курса приема НПВП должна определяться индивидуально в зависимости от конкретной клинической ситуации (длительности и интенсивности боли).

- «Индивидуальный» ответ на НПВП может колебаться в широких пределах, поэтому нередко необходим подбор наиболее эффективного препарата. Для достоверного вывода об эффективности или отсутствии таковой препарат следует использовать не менее 2–4 нед в оптимальной терапевтической дозе.

- Во всех клинических ситуациях (даже если планируется кратковременное применение препаратов в низких дозах) при назначении НПВП следует оценить наличие факторов риска класс-специфических осложнений и возможных противопоказаний.

Таблица 46. Безопасность локального применения НПВП при хронических болях

Побочные эффекты или отмена	Число испытаний	Всего пациентов	Число больных с осложнениями при приеме НПВП/ всего в группе	Число больных с осложнениями при приеме плацебо/ всего в группе	ОР
<b>Плацебо-контролируемые исследования</b>					
Локальные	15	1734	53/949	48/785	1,0 (0,7–1,4)
Системные	16	1838	33/1002	14/836	1,7(0,96–2,85)
Отмена из-за побочных эффектов	10	1225	10/697	7/528	0,9(0,4–2,1)
<b>Испытания с активным контролем</b>					
Локальные	2	443	19/243	4/118	3,0 (1,1–8,5)
Системные	3	764	82/408	87/356	0,83(0,6–1,1)
Отмена из-за побочных эффектов	3	764	19/408	24/356	0,7 (0,4–1,3)

Поэтому выбор НПВП должен осуществляться индивидуально, исходя из фармакологических особенностей препарата (см. ниже), клинической ситуации и наличия факторов риска появления нежелательных эффектов.

- НПВП в средних и высоких терапевтических дозах для лечения РЗ должны назначаться больному квалифицированным врачом с соблюдением правил выписки рецептурных лекарственных препаратов. При этом пациенту должна быть предоставлена необходимая информация о цели назначения НПВП, возможных нежелательных эффектах и методах самоконтроля в процессе их приема.

- Монотерапия НПВП не может рассматриваться как адекватная терапия каких-либо хронических РЗ, поскольку нет определенных доказательств положительного влияния НПВП на их прогрессирование. Нецелесообразно использовать НПВП при РЗ в отсутствие прямого показателя (боли).

- Парентеральные формы НПВП – внутривенное или внутримышечное введение – следует использовать только для кратковременного (не более 1–2 дней) купирования интенсивной острой боли и лихорадки. Важнейшим показанием к их применению служат невозможность перорального приема или настоятельная необходимость достижения терапевтического эффекта в течение < 1 ч. Альтернативой парентеральному введению при невозможности перорального

Таблица 47. Лекарственные взаимодействия НПВП с другими препаратами, имеющие клиническое значение

Препарат	НПВП	Механизм	Эффект
Антациды, блокаторы H <sub>2</sub> -гис- таминарорецепторов Циметидин Оксид алюминия	Пироксикам Дифлунизал Кетопрофен Напроксен	↓ метаболизма Образования комплекса Образование комплекса Образование комплекса	Усиление эффекта ↓ биодоступности на 40% ↓ биодоступности на 40% ↓ абсорбции
Антибиотики Гентамицин	Индометацин	Подавление клиренса	↑ концентрации на 17–46%
Антикоагулянты Варфарин	Фенилбутазон Ибупрофен  Дифлунизал	↓ метаболизма варфарина Вытеснение из места связывания с белком То же	↑ протромбинового времени ↑ концентрации свободного варфарина То же
Антиконвульсанты Фенобарбитал Фенитоин	Фенопрофен Фенилбутазон Аспирин	↑ метаболизма ↓ клиренса фенитоина ↓ клиренса фенитоина	Нет данных ↑ концентрации на 200% ↑ концентрации
Эстрогены	Салицилаты  Дифлунизал	↑ увеличение глюкорони- дации салицилатов То же	↑ клиренса салицилатов  ↑ клиренса дифлунизала
Толбутамид	Аспирин	↑ свободной фракции толбутамида	Гипогликемия
Циклоспорин	Сулиндак	Подавление P450-зависи- мого метаболизма	↑ концентрации циклоспо- рина на 200%
Дигоксин	Аспирин Индометацин	? ?	↑ уровня дигоксина ↑ уровня индометацина
Метотрексат	Аспирин	↓ клиренса метотрексата	Токсичность
Преднизолон	Салицилаты	↑ клиренса салицилатов	↓ концентрации салицилатов
Пробенецид	нНПВП	↓ клиренса НПВП	↑ концентрации НПВП

приема может быть использование ректальных суппозиторий. Следует помнить, что современные рапидные формы НПВП (нимесулид, ибупрофен, диклофенак К<sup>+</sup> и др.) позволяют достигать обезболивающего и жаропонижающего эффекта при пероральном приеме практически столь же быстро, как при внутримышечном введении.

- Для длительного лечения показано использование НПВП, обладающих средним или длительным периодом полувыведения, перорально или в виде ректальных свечей.

- Локальное использование НПВП в виде мазей имеет вспомогательное значение и может использоваться как дополнение к системному назначению препаратов этой группы при проведении комплексной терапии поражения суставов и мягких тканей ревматической природы.

## *Обобщенная характеристика НПВП, представленных на российском фармацевтическом рынке*

- Больным, не имеющим основных факторов риска НПВП-гастропатии (возраст старше 65 лет, сопутствующая патология ЖКТ, прием аспирина в низких дозах, антикоагулянтов и глюкокортикоидов) и клинически выраженной патологии сердечно-сосудистой системы (в том числе неконтролируемой АГ, сердечной недостаточности, тяжелого поражения коронарных артерий), целесообразно назначать нНПВП. Последние не следует назначать пациентам, у которых ранее отмечались опасные осложнения со стороны ЖКТ (кровотечение и перфорация язвы), страдающим хроническими воспалительными заболеваниями кишечника и тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы. При наличии факторов риска развития НПВП-гастропатии (включая прием аспирина в низких дозах) использование нНПВП допустимо только в сочетании с ИПП.

- В отношении больных, имеющих в анамнезе тяжелое поражение ЖКТ (желудочно-кишечное кровотечение и/или перфорация язвы, рецидивирующее течение язвенной болезни) или принимающих аспирин в низких дозах, варфарин и глюкокортикоиды, применение сНПВП допустимо только в сочетании с ИПП.

- При наличии тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы, сопровождающейся высоким риском развития сосудистых тромбозов (ИБС, ишемический инсульт, состояния после операций на сердце и крупных сосудах, рецидивирующий тромбофлебит и т.д.) назначение НПВП возможно лишь на фоне эффективного контроля АД и адекватной антитромботической терапии.

- При назначении НПВП лечащий врач должен принимать во внимание специфические противопоказания и предупреждения, заявленные фирмой-производителем данного препарата.

### **ОБОБЩЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НПВП, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА РОССИЙСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ**

Оценка основных достоинств и недостатков препаратов проводится по следующим параметрам:

- сравнительная эффективность и безопасность для кратковременного купирования боли по данным хорошо организованных РКИ;

- сравнительная эффективность и безопасность при длительном использовании (прежде всего при РЗ) по данным хорошо организованных РКИ;

- сравнительная безопасность препарата по данным эпидемиологических исследований (ЖКТ и кардиоваскулярные осложнения, иные серьезные нежелательные эффекты);

- российский опыт применения, наличие российских исследований, потребительские качества, мнение ведущих экспертов.

#### **Ацетилсалициловая кислота (аспирин)\***

Аспирин — старейший представитель лекарственной группы НПВП, применяемый в современной медицине. Долгое время аспирин занимал позицию универсального препарата, используемого как для купирования острой кратковременной боли, так и для длительного лечения хронических заболеваний и патологических состояний, сопровождающихся хронической болью и воспалительной активностью (прежде всего ревматических болезней) [664, 665]. «Классической» областью применения аспирина было купирование острой ревматической лихорадки [664, 666]. Эффективность аспирина при острой

---

\* В этом разделе не рассматривается использование аспирина в низких дозах как антиагрегантного средства.

боли, в частности мигрени или связанной со стоматологическими манипуляциями, подтверждена в ходе ряда РКИ и соответствующего метаанализа [70, 72, 667]. Лечебный потенциал аспирина при лечении РА и ОА можно оценить по данным РКИ, проводившихся в 60-х и 70-х годах прошлого века, когда этот препарат выступал в качестве сравнения для представителей «новой генерации» НПВП – индометацина, ибупрофена, пироксикама и напроксена. В целом аспирин в высоких дозах (3–4 г/сут) демонстрировал эффективность, вполне сопоставимую с этими препаратами, хотя и уступал индометацину.

Однако сейчас эти исследования представляют в большей степени исторический интерес. Важнейшей проблемой использования аспирина в высоких дозах является серьезная опасность развития патологии ЖКТ, начиная от диспепсии (ее испытывали не менее 25% больных) и заканчивая развитием язв («аспириновые язвы») и кровотечениями [668–670]. Даже минимальные дозы аспирина (10 мг) способны вызывать значимые «эндоскопические» изменения слизистой ЖКТ [671]. По данным РКИ, аспирин в высоких дозах вызывал ЖКТ-осложнения чаще, чем все более новые нНПВП, включая индометацин и кеторолак. Согласно данным эпидемиологических исследований и соответствующего метаанализа по риску развития серьезных ЖКТ-осложнений аспирин (который в основном использовался в относительно низких дозах и как безрецептурный анальгетик) занимает промежуточную позицию между наименее и наиболее «опасными» НПВП. Так, по сравнению с диклофенаком и ибупрофеном этот риск выше в 3–4 раза [344].

Результаты эпидемиологических исследований показывают, что регулярный прием аспирина (в том числе в качестве безрецептурного средства) повышает риск дестабилизации АГ и сердечной недостаточности [510–513, 516, 672]. В отношении развития кардиоваскулярных катастроф данные противоречивы. Однако, по мнению Американской ассоциации кардиологов, эта опасность не столь значительна по сравнению с другими НПВП, что позволило рекомендовать аспирин как более безопасное средство для купирования боли у пациентов, имеющих кардиоваскулярные фактора риска.

С применением аспирина ассоциируется риск специфических осложнений, таких как «аспирин-индуцированное респираторное заболевание» и реакции кожной гиперчувствительности [650–653].

У детей лечение аспирином может приводить к развитию синдрома Рейе – очень редкому, но крайне опасному острому состоянию, сопровождающемуся системными метаболическими расстройствами и проявляющемуся энцефалопатией, отеком мозга и жировой дистрофией печени. Синдром Рейе может развиваться у детей в возрасте от 6 мес до 15 лет, особенно часто в период реконвалесценции после вирусных инфекций [673, 674].

В нашей стране до появления более новых НПВП аспирин в высоких дозах широко использовался для лечения РЗ. В настоящее время он остается популярным лекарственным безрецептурным средством, используемым при острой боли [667] и лихорадке [124].

Таким образом, ацетилсалициловая кислота является эффективным обезболивающим и противовоспалительным лекарственным средством. Однако, учитывая плохую переносимость высоких доз этого препарата и наличие на фармакологическом рынке множества более удобных и безопасных НПВП, использование его для лечения ревматических заболеваний представляется нецелесообразным. Единственной областью рационального применения аспирина в настоящее время остается кратковременное купирование умеренно выраженной боли в амбулаторной практике. При этом следует учитывать все возможные риски и противопоказания, относящиеся к нНПВП (см. «Диклофенак»).

### **НПВП, применяемые для кратковременного лечения боли и лихорадки** **Метамизол натрия (анальгин)**

Метамизол — один из наиболее старых НПВП — используется с 1922 г. Долгое время этот препарат занимал (а в России занимает до настоящего времени) позицию основного ненаркотического анальгетика, предназначенного для парентерального введения. Важным достоинством метамизола, во многом определяющим его популярность в странах «третьего мира», являются низкая стоимость, наличие различных лекарственных форм (инъекционная, таблетки, свечи) и доступность в качестве безрецептурного средства [675, 676].

Эффективность метамизола при ургентном обезболивании не вызывает сомнения. По результатам метаанализа Cochrane, основанного на данных 15 РКИ, однократное введение метамизола в дозе 1–2 г при послеоперационной боли существенно превосходит по анальгетическому действию плацебо (50% улучшение было достигнуто у 69–73% больных, получавших метамизол, по сравнению с 20–46% из принимавших плацебо). При этом по частоте нежелательных эффектов разницы между метамизолом и плацебо выявлено не было [677]. Аналогичные данные — высокая эффективность при минимальном числе побочных эффектов — были продемонстрированы в метаанализе 7 РКИ ( $n=1053$ ) эффективности метамизола при почечной колике [678].

По данным серии РКИ, в ходе которых метамизол использовали в качестве контрольного препарата при сравнении с более новыми НПВП (такими как кеторолак, лорноксикам, декскетопрофен и парекоксиб), его эффективность в целом не уступает другим представителям этой лекарственной группы. Так, хорошее лечебное действие метамизола было показано для купирования послеоперационной и «онкологической» боли [679–681]. Имеются убедительные доказательства того, что метамизол, подобно другим НПВП для парентерального применения, столь же эффективен, как «мягкие» опиоидные препараты, в ряде клинических ситуаций сопоставим с морфином и оказывает хорошее опиоидсберегающее действие [681, 682].

Метамизол хорошо и быстро купирует головную боль, в том числе связанную с мигренью, что было доказано серией РКИ, в ходе которых этот препарат назначался перорально, внутривенно и внутримышечно [683, 684].

Нам не удалось найти данных по оценке эффективности метамизола при длительном применении. Очевидно, поскольку четкая закономерность между длительностью приема этого препарата и риском развития специфических гематологических осложнений была известна уже давно, длительные исследования метамизола не проводились.

К несомненным достоинствам метамизола относят низкий (сравнительно с другими НПВП) риск развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ. Так, согласно результатам небольшого исследования, проведенного на здоровых добровольцах, при эндоскопии изменения на фоне приема метамизола в дозе 1,5 и 3 г/сут выявляли не чаще, чем у принимавших плацебо и парацетамол [685]. По данным эпидемиологического исследования (США, 1970–1995 гг.), за счет низкой частоты развития ЖКТ-осложнений суммарная частота гибели больных от осложнений, связанных с приемом метамизола, составляла лишь 25 на 100 млн больных. Это было примерно равно данным по парацетамолу — 20 на 100 млн, и существенно ниже по сравнению с аспирином и диклофенаком (185 и 592 соответственно) [686]. Результаты эпидемиологического исследования J. Laporte и соавт. [332] показали в отношении метамизола наименьший риск развития ЖКТ-кровотечения (ОР 1,9) по сравнению со всеми НПВП, за исключением ацеклофенака и целекоксиба.



Нам не удалось найти определенных данных по частоте кардиоваскулярных и почечных осложнений при использовании метамизола, но можно предположить, что риск их развития при однократном или кратковременном использовании метамизола относительно невысок.

Однако все клинические достоинства метамизола не компенсируют опасность развития агранулоцитоза — редкого, но крайне тяжелого и *непредсказуемого* осложнения, характерного для этого препарата [675, 687, 688]. Первые сообщения о фатальном агранулоцитозе у больных, получавших метамизол, относятся к 30-м годам прошлого века [689]. Систематический анализ подобных отдельных сообщений, проводившийся в 60–70-х годах XX в., стал причиной запрещения использования метамизола в США, Канаде и многих других странах мира [690–694].

Крупнейшим исследованием, подтвердившим миелотоксичность метамизола, стало IAAAS (International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study), проведенное в Европе и Израиле в 1980–1984 гг. [695]. Базируясь на анализе 380 случаев развития лекарственного агранулоцитоза, авторы определили его популяционную частоту — 3,4 случая на 1 000 000 пациентов/год, причем среди больных каждый 10-й погибал. В последующем, сопоставив 221 случай развития агранулоцитоза на фоне приема препарата и данные группы контроля из 1425 пациентов, для метамизола был определен наибольший ОР этого осложнения — 23,7 (8,7–64,4), что существенно отличалось от аналогичного показателя при приеме индометацина (8,9), салицилатов (1,6), диклофенака (1,0) и парацетамола (1,0).

Национальные эпидемиологические исследования также демонстрируют четкую связь между развитием агранулоцитоза и применением метамизола. В частности, в Испании ОР развития агранулоцитоза для метамизола составил 28,5 (8,39–179,12) [696]. В Голландии с приемом метамизола были связаны большинство из 425 случаев лекарственного агранулоцитоза, зафиксированных за 1974–1994 гг. [697].

Другой проблемой, связанной с применением метамизола, является риск развития кожных аллергических реакций и редкого, но зачастую фатального анафилактического шока [698–703].

Хотя ряд российских экспертов призывают к ограничению использования метамизола, в нашей стране он до настоящего времени остается очень популярным ненаркотическим анальгетиком как среди врачей, так и пациентов. Это обусловлено устойчивой репутацией метамизола как эффективного и доступного (безрецептурного) обезболивающего препарата.

Таким образом, метамизол — действенный и удобный в применении препарат для кратковременного купирования острой боли различного происхождения. В целом он не уступает по своей эффективности другим НПВП, в том числе используемым для парентерального введения. Важнейшими его достоинствами являются невысокая стоимость и низкий риск ЖКТ-осложнений. Однако ввиду значимого риска развития агранулоцитоза необходимо обсуждение перспектив дальнейшего клинического использования метамизола. В любом случае следует считать многократный прием метамизола (несколько раз в течение дня или однократно в течение нескольких дней) недопустимым. Информация о возможности развития фатальных гематологических осложнений при использовании метамизола обязательно должна доводиться до сведения пациентов.

### **Кеторолак**

Применение кеторолака как эффективного ненаркотического анальгетика, предназначенного для оказания кратковременного эффекта и наиболее частого паренте-

рального применения, вошло в клиническую практику в начале 90-х годов прошлого века. Терапевтический потенциал кеторолака доказан для всех областей ургентной анальгезии, включая анестезиологическое пособие и купирование боли при травмах. По данным серии РКИ, кеторолак в режиме монотерапии по своему эффекту вполне сопоставим с небольшими дозами «жестких» опиоидов и поэтому может быть альтернативой применению последних при небольших хирургических операциях, болезненных лечебных и диагностических манипуляциях, а также патологических ситуациях, сопровождающихся выраженной острой болью (например, при желчной или почечной колике). При «больших» хирургических вмешательствах использование кеторолака позволяет добиться снижения суммарной дозы наркотических анальгетиков, а следовательно, риск развития опиоид-ассоциированных осложнений. В целом применение кеторолака столь же или более эффективно, чем прием других НПВП, используемых для кратковременного обезболивания [143, 153, 165, 169, 170, 704–712].

Несмотря на то, что вопрос об эффективности кеторолака при длительном применении сейчас уже неактуален, в США было проведено 12-месячное РКИ кеторолака (в дозе 10 мг 4 раза в сутки) и аспирин (в дозе 650 мг 4 раза в сутки), в которое вошло 805 больных с хронической болью (преимущественно с ОА). Эффективность кеторолака оказалась выше: оценка «хорошо» или «превосходно» была получена у 48% (29% на фоне приема аспирина). При этом серьезные ЖКТ-осложнения возникли у 1,6 и 1,1%, а нарушение функции почек у 1,8 и 1,2% больных соответственно [713]. Имеются также данные ретроспективного анализа длительного использования кеторолака в высоких и супратерапевтических дозах у больных с «онкологической болью» («терапия отчаяния»), показавшие его хороший эффект при относительно небольшом числе осложнений [714].

По данным эпидемиологических исследований, наиболее высокий риск развития ЖКТ-кровотечений возникает на фоне приема кеторолака по сравнению со всеми другими НПВП; в частности, он превышает аналогичный показатель для индометацина, кетопрофена и пироксикама примерно в 2 раза [331, 332, 715–717]. Опасность этого осложнения резко увеличивается при длительном приеме, что стало причиной формального ограничения срока использования кеторолака – не более 5 дней [718, 719]. Однако, по данным РКИ, при кратковременном использовании кеторолака риск развития ЖКТ-кровотечений не превышает таковой при приеме других НПВП, используемых для ургентного обезболивания, в частности кетопрофена и диклофенака [347, 718].

Использование кеторолака при хирургических вмешательствах может привести к развитию послеоперационного кровотечения (особенно у больных, получающих антикоагулянты), однако риск этого осложнения не превышает аналогичный при применении диклофенака и кетопрофена [347, 720].

Кеторолак при кратковременном использовании не чаще, чем иные НПВП, вызывает развитие патологии почек. В то же время при превышении допустимых сроков приема опасность развития ОПН существенно возрастает. По данным Н. Feldman и соавт. [721], основанных на оценке 10 219 курсов приема кеторолака (контрольную группу составляли пациенты, получавшие только опиоиды), риск развития ОПН при использовании этого препарата более 5 дней повышался более чем в 2 раза.

Сравнительная безопасность кеторолака относительно сердечно-сосудистой системы изучена недостаточно, поскольку очень мало данных по его длительному использованию. При кратковременном применении ситуация выглядит более чем благоприятно.

ятно, что было показано в работе S. Kimmel и соавт. [580], в которой оценивалась частота развития ИМ у больных, получавших в послеоперационном периоде кеторолак (суммарно 10 219 курсов), в сопоставлении с опиоидами (10 145 курсов). На фоне приема кеторолака было зафиксировано всего 18 (0,2%) эпизодов этого осложнения по сравнению с 45 (0,4%) у больных, получавших опиоиды.

В России кеторолак используется очень широко и в настоящее время имеет репутацию надежного «скоропомощного» анальгетика. По данным российских авторов, он более эффективен и обладает более продолжительным действием, чем метамизол натрия. Важное достоинство этого препарата заключается в финансовой доступности [722, 723].

Таким образом, кеторолак входит в число препаратов 1-й линии для кратковременного лечения выраженной боли. Обратной стороной мощного анальгетического потенциала кеторолака является высокий риск развития ЖКТ-кровотечения, который существенно возрастает при его использовании более 5 дней. С учетом этой опасности не следует превышать допустимые сроки применения кеторолака, назначать его пациентам, имеющим факторы риска НПВП-гастропатии, а также применять в комбинации с другими НПВП.

### **Декскетопрофен**

Декскетопрофен представляет собой «улучшенный» кетопрофен (его активный D-стереоизомер), обладающий более благоприятными по сравнению с предшественником фармакологическими характеристиками, такими как эффективность при приеме в более низкой дозе, высокая биодоступность и быстрое действие [675, 724, 725].

Препарат применяется в основном для купирования острой боли. Высокий лечебный потенциал декскетопрофена доказан при послеоперационном обезболивании, травмах, купировании боли у онкологических больных. Также имеется большое число доказательств успешного применения этого препарата при «терапевтических» ситуациях — почечной колике, мигрени и дисменорее. В целом декскетопрофен столь же или несколько более эффективен, чем другие НПВП и «мягкие» опиоидные препараты [726–737].

Наиболее крупным РКИ декскетопрофена в анестезиологии стала работа H. Zippel и A. Wagenitz [734] ( $n=252$ , эндопротезирование тазобедренных или коленных суставов), в ходе которой его применяли по 50 мг внутривенно 3 раза в день, а в качестве контрольного препарата использовали кетопрофен в дозе 100 мг 3 раза в день или плацебо. Оба препарата показали хорошее анальгетическое действие и опиоидсберегающий эффект (по сравнению с плацебо). Число больных, у которых прием декскетопрофена позволил устранить боль без назначения наркотиков, составило 18,7%, принимавших кетопрофен — 12,9%. Общее число осложнений на фоне приема декскетопрофена было достоверно меньше: 16% против 21,3% ( $p<0,05$ ), при этом частота геморрагических осложнений (94,4% больных получали низкомолекулярный гепарин) при применении НПВП не отличалась от таковой у получавших плацебо.

Весьма показательны данные 2 кратковременных РКИ ( $n=370$  и  $n=192$ ), в ходе которых декскетопрофен использовали в дозе 100 и 75 мг/сут при острой боли в НЧС. Результаты одного из исследований показали эффективность препарата, равную диклофенаку, в ходе другого установлена достоверно меньшая необходимость в дополнительном анальгетике (парацетамол) по сравнению с приемом трамадола в дозе 150 мг/сут [198].

Нам не удалось найти определенных данных, полученных в ходе хорошо организованных РКИ, по длительному использованию декскетопрофена для купирования хронической боли.

По данным РКИ, переносимость декскетопрофена была хорошей, в частности отмечалось суммарно достоверно меньше осложнений со стороны ЖКТ по сравнению с кетопрофеном [675, 724, 725]. Однако, по данным эпидемиологического исследования J. Laporte и соавт. [332], риск развития ЖКТ-кровотечения у больных, получавших декскетопрофен (ОР 4,9; 1,7–13,9), оказался выше по сравнению с ибупрофеном, нимесулидом и диклофенаком.

Имеется очень ограниченное число данных в отношении иных осложнений декскетопрофена — со стороны сердечно-сосудистой системы, почек и печени, а также кожных реакций, что в первую очередь связано с кратковременностью РКИ. Вероятно, риск подобных осложнений соответствует аналогичному для кетопрофена (см. ниже), и при этом следует учесть, что используемые дозы декскетопрофена в 2 раза меньше.

В России проводились небольшие исследования, продемонстрировавшие хороший лечебный потенциал декскетопрофена, однако в целом опыт его применения в нашей стране пока не анализировался. Серьезную проблему создавало отсутствие в стране инъекционной формы декскетопрофена, что ограничивало его использование для ургентного обезболивания.

Таким образом, декскетопрофен — мощный анальгетический препарат, предназначенный для быстрого купирования умеренной или выраженной боли различного происхождения. Его эффективность такая же или несколько выше по сравнению с другими НПВП или трамадолом. Опыт применения этого препарата для лечения хронической боли недостаточен, поэтому в настоящее время он не может быть рекомендован к использованию для длительного лечения РЗ. Хотя суммарное число нежелательных эффектов на фоне приема декскетопрофена несколько ниже, чем при использовании других НПВП (в частности, кетопрофена), имеются данные о наличии значимого риска развития ЖКТ-кровотечений. В связи с этим декскетопрофен следует назначать исходя из общих показаний и противопоказаний, представленных для иных нНПВП (см. «Диклофенак»).

### **Лорноксикам**

Лорноксикам относится к сравнительно новым представителям группы нНПВП. Он характеризуется высокой биодоступностью и достаточно коротким временем элиминации, что позволяет с успехом использовать его для ургентного обезболивания [158, 738]. Результаты серии хорошо организованных РКИ подтвердили эффективность применения лорноксикама (его инъекционной формы) для периоперационного обезбоживания как при минимальных хирургических вмешательствах (экстракция зуба) [167, 739], так и при серьезных ортопедических операциях [740] и полостной хирургии [741, 742]. При этом анальгетический потенциал лорноксикама не уступает другим популярным НПВП, таким как диклофенак, кетопрофен и метамизол натрия [743]. По эффективности он равен или превосходит «мягкие» опиоиды, сопоставим с «жесткими» наркотическими препаратами в небольших дозах и оказывает доказанное опиоид-сберегающее действие [738].

Терапевтический потенциал лорноксикама показан при хронических РЗ — РА, ОА, АС и др. [738]. Наиболее крупным исследованием, посвященным изучению эффективности и безопасности этого препарата, является COLOR [744]. В ходе этого открытого РКИ 2520 больных с обострением ОА в течение 25 дней получали лорноксикам или рофекоксиб, причем первый оказался достоверно эффективнее. Так, суставная боль при движе-

нии, в покое и ночью на фоне приема лорноксикама уменьшилась на 55,8; 55,8 и 59,9% соответственно по сравнению с 45,3; 42,0 и 42,5% при применении рофекоксиба ( $p < 0,001$ ). Неэффективность как причина терапии отмены была зафиксирована у 8,9 и 3,4% больных соответственно ( $p < 0,001$ ). Серьезные нежелательные эффекты не возникли, а общее число осложнений было практически одинаковым.

Результаты хорошо организованного российского двойного слепого РКИ подтвердили эффективность применения лорноксикама при острой боли в НЧС ( $n=220$ ). Согласно полученным данным этот препарат (24 мг в 1-й день и 8 мг в 5 последующих) не уступал диклофенаку (150–100 мг) [745].

Эффективность лорноксикама доказана при купировании не только острой, но и хронической боли. В частности, результаты длившегося 52 нед РКИ, в котором исследуемую группу составили 153 больных ОА, показали, что этот препарат не отличался по своему лечебному действию и переносимости от диклофенака [746].

Вопрос о сравнительной безопасности лорноксикама остается открытым. По данным исследований, частота серьезных ЖКТ- и кардиоваскулярных осложнений на фоне приема этого препарата не выше, чем при применении других нНПВП. Тем не менее ограниченный опыт длительного применения лорноксикама не позволяет делать однозначные выводы. Лорноксикам не выделен как самостоятельная позиция в крупных эпидемиологических исследованиях, оценивающих риск ЖКТ- кровотечений и перфорации, а также риск развития кардиоваскулярных катастроф. В то же время, по данным небольшого российского сравнительного исследования, применение лорноксикама чаще вызывало развитие язвы и эрозии ЖКТ, а также дестабилизацию АД (по данным суточного мониторинга АД) по сравнению с нимесулидом, кетопрофеном и целекоксибом [747].

Тем не менее российский опыт использования лорноксикама в целом формирует позитивное представление об этом препарате. Имеется несколько отечественных исследований (правда, достаточно кратковременных), подтверждающих его высокий лечебный потенциал. Среди них можно выделить РКИ по оценке препарата при острой боли в НЧС [745] и исследование эффективности лорноксикама при внутрисуставном введении [748].

Таким образом, лорноксикам является эффективным средством для кратковременного лечения боли различного происхождения, в том числе в анестезиологической практике. Опыт его применения для длительного лечения боли ограничен (прежде всего в плане оценки безопасности), поэтому решение о возможности подобного назначения лорноксикама должно приниматься в каждом случае индивидуально, с учетом факторов риска и возможной терапевтической пользы. При этом на его использование распространяются все ограничения, характерные в целом для подгруппы нНПВП (см. «Диклофенак»).

#### **«Традиционные» НПВП**

##### **Диклофенак**

Диклофенак – «золотой стандарт» эффективности НПВП, чем объясняют его роль общепризнанного эталона при изучении терапевтического потенциала и безопасности новых и старых представителей этой терапевтической группы [749–751].

Апробация диклофенака проведена во всех областях клинического использования НПВП. Его эффективность доказана в ходе хорошо организованных РКИ

при ургентном обезболивании — при травмах, мигрени, дисменорее и др., в анестезиологической практике (здесь хорошо зарекомендовала себя инъекционная форма препарата) [73, 74, 76, 77, 89, 93, 103, 148, 163], при острой и хронической боли в НЧС, патологии мягких тканей ревматической природы и хронических РЗ [199, 202, 206, 232, 235, 252, 260, 295, 352]. Необходимо отметить, что в ходе многочисленных РКИ показано: ни один из существующих НПВП не превосходит по лечебному действию диклофенак.

По данным эпидемиологов, в отношении риска серьезных ЖКТ-осложнений диклофенак входит в число наиболее безопасных нНПВП (как ибупрофен и ацеклофенак) [327–332, 344, 346]. Более того, по сравнению с диклофенаком для имеющих в нашей стране сНПВП лишь в отношении целекоксиба доказано достоверное снижение частоты развития язв и ЖКТ-кровотечения [752].

Весьма показательны результаты масштабного РКИ MEDAL ( $n=34\ 000$ , продолжительность 18 мес), в ходе которого изучалась безопасность эторикоксиба — представителя группы сНПВП, а контрольным препаратом был диклофенак. Оказалось, что частота серьезных ЖКТ-осложнений на фоне приема этих двух препаратов не различалась ни по группам в целом, ни у пациентов с относительно низким риском осложнений, составив лишь 2,4 эпизода на 1000 больных в год [295].

Однако суммарная частота ЖКТ-осложнений, прежде всего диспепсии на фоне приема диклофенака, достоверно выше, чем при использовании эторикоксиба, целекоксиба, нимесулида и мелоксикама [295, 352, 370, 372].

Применение диклофенака ассоциируется с повышением риска дестабилизации АГ и сердечной недостаточности, а также развития кардиоваскулярных катастроф. Например, согласно данным крупнейшего метаанализа Р. McGettigan и D. Henry, ОР развития ИМ при использовании этого препарата составляет 1,4 (1,16–1,7) [753].

Диклофенак способен вызывать серьезные гепатотоксические осложнения, хотя клинически выраженная патология печени возникает очень редко. Тем не менее за период с 1988 по 1991 г. FDA зарегистрировала 180 эпизодов гепатотоксических осложнений, связанных с приемом диклофенака, из которых 7 закончились летально [486]. По данным РКИ CLASS, прием диклофенака вызывал существенное повышение трансаминаз — в 5–10 раз чаще, чем применение целекоксиба и ибупрофена, причем у каждого сотого больного это стало причиной прерывания терапии [352]. По данным крупного эпидемиологического исследования (G. Traversa и соавт. [504]), серьезные гепатотоксические осложнения, связанные с приемом диклофенака, возникают несколько чаще, чем при приеме нимесулида.

В нашей стране диклофенак остается наиболее популярным НПВП, что обусловлено прежде всего финансовой доступностью генериков этого препарата. При этом ведущие эксперты высказывают сомнение в возможности относить данные по эффективности и безопасности оригинального диклофенака к его генерикам, многие из которых не подвергались серьезной клинической оценке [749–751].

Таким образом, с учетом соотношения эффективности, переносимости и низкой стоимости генериков диклофенак может считаться препаратом выбора для лечения острой и хронической боли у больных, не имеющих серьезных факторов риска развития НПВП-гастропатии, не страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой и гепатобилиарной системы. При умеренном риске — у лиц пожилого возраста без серьезной

коморбидной патологии или больных с язвенным анамнезом (без серьезных осложнений) — диклофенак может быть использован в комбинации с гастропротекторами (ИПП), но только при отсутствии кардиоваскулярной патологии или ее эффективной медикаментозной компенсации. При высоком риске развития лекарственных осложнений применение диклофенака, как и любых других нНПВП (даже в комбинации с гастропротекторами и средствами для профилактики сосудистых тромбозов), нерационально, и в этом случае следует отдавать предпочтение сНПВП.

### **Ацеклофенак**

Ацеклофенак — относительно новый представитель группы нНПВП на российском фармакологическом рынке. К его фармакологическим достоинствам относят преимущественную селективность в отношении ЦОГ-2 (в этом он близок «классическим» сНПВП), способность подавлять синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли  $\alpha$ ) и отсутствие негативного влияния на метаболизм суставного хряща [754–756].

Доказана эффективность ацеклофенака для кратковременного купирования и предупреждения развития острой боли при стоматологических манипуляциях, дисменорее и острой боли в НЧС [107, 200, 757].

Доказательная база эффективности и безопасности ацеклофенака обобщена в метаанализе М. Doolley и соавт. [758], в котором суммированы данные 13 РКИ с активным контролем ( $n=3574$ ), а также наблюдательных, когортных и нерандомизированных исследований (суммарно 142 746 больных). Подтверждена эффективность ацеклофенака при ревматических и неревматических заболеваниях, отмечены улучшение функции и повышение активности при ОА и боли в НЧС, а также положительное влияние на число воспаленных суставов и утреннюю скованность при РА и АС [231, 758–763]. Он не уступает (а согласно данным ряда РКИ превосходит) диклофенаку, кетопрофену, ибупрофену и напроксену. Наибольшее число хорошо организованных исследований по длительному использованию ацеклофенака связано с лечением ОА. При этом заболевании ацеклофенак эффективнее парацетамола и равен по действию пироксикаму, напроксену и диклофенаку [759–762].

Наиболее крупным проспективным исследованием терапевтического потенциала ацеклофенака стала программа оценки эффективности обезболивания у 23 407 больных с различной патологией в 4 европейских странах (Е. Lammel и соавт. [764]). В конце периода наблюдения 85% больных оценили эффективность ацеклофенака как «очень хорошую», у 32% отмечалось полное купирование боли, а число пациентов, на момент включения оценивающих боль как «тяжелую», сократилось с 41 до 2%.

Основным доказательством сравнительной безопасности ацеклофенака являются результаты открытого наблюдательного исследования SAMM, в ходе которого препарат был назначен 7890 пациентам с РА, ОА и АС сроком на 12 мес (в контрольной группе применяли диклофенак,  $n=2252$ ). Исследование завершили 27,9 и 27,0% соответственно, средняя длительность приема НПВП составила ~6 мес. Ацеклофенак достоверно превосходил диклофенак: суммарное число осложнений составило 22,4 и 27,1% соответственно ( $p<0,001$ ), из них со стороны ЖКТ 10,6 и 15,2% ( $p<0,001$ ), прекратили терапию из-за нежелательных эффектов в 14,1 и 18,7% соответственно ( $p<0,001$ ). ЖКТ-кровотечения и перфорация возникли у 7 и 4 больных соответственно (разница недостоверна) [765].

Относительно низкий риск развития опасных ЖКТ-осложнений при использовании ацеклофенака был показан в 2 эпидемиологических исследованиях — J. Laporte и соавт. [332] и A. Lanas и соавт. [766], согласно результатам которых он оказался безопаснее по сравнению со всеми иными нНПВП, а также мелоксикамом и нимесулидом.

Нет четких данных, показывающих влияние ацеклофенака в отношении дестабилизации АГ и сердечной недостаточности. Единственным эпидемиологическим исследованием, в ходе которого оценивался риск развития ИМ у больных, принимавших ацеклофенак, является работа A. Helin-Salmivaara и соавт. [564]. Он оказался достаточно низким: ОР 1,23 (0,97–1,62), что было меньше по сравнению с индометацином, ибупрофеном и диклофенаком.

В России ацеклофенак используется достаточно широко, однако имеются лишь единичные небольшие работы, оценивающие его терапевтическое действие и безопасность [767].

Таким образом, ацеклофенак относится к группе НПВП, анальгетическая и противовоспалительная активность которых доказана в ходе серии хорошо организованных (хотя и достаточно кратковременных) РКИ, а также длительных наблюдательных и когортных исследований. Как показали результаты серии РКИ, ацеклофенак вызывает суммарно меньше нежелательных эффектов (в частности, диспепсию на 20–30%) по сравнению с иными нНПВП. Однако четких данных о снижении риска развития опасных ЖКТ-осложнений в ходе РКИ не получено; не демонстрирует это и наблюдательное исследование SAMM. Нет информации о крупных работах, в которых проводилась оценка наиболее важного «суррогатного маркера» ЖКТ-осложнений — «эндоскопических» язв. В то же время данные 2 эпидемиологических исследований демонстрируют, что риск ЖКТ-кровотечений при использовании ацеклофенака достаточно низок. Аналогичные результаты были получены и в отношении риска развития ИМ.

Ацеклофенак может быть рекомендован как препарат 1-й линии для купирования острой и хронической боли, в том числе у больных с РЗ, у которых отмечалось развитие диспепсии на фоне применения диклофенака. При этом на использование ацеклофенака распространяются основные ограничения, характерные для нНПВП (см. «Диклофенак»).

### **Ибупрофен**

Ибупрофен, как и индометацин, относится к числу наиболее «старых» НПВП (используется с 1963 г.), однако до последнего времени он не потерял позиции одного из наиболее популярных «безрецептурных» препаратов данной группы. Это объясняется хорошим анальгетическим действием ибупрофена в низких дозах (200–400 мг), удачно сочетающимся с превосходной переносимостью и невысокой стоимостью [768, 769]. Эффективность препарата при urgentном обезболивании не вызывает сомнения. В частности, имеется обширная доказательная база по использованию ибупрофена для купирования головной боли, что позволяет считать его препаратом выбора при этой патологии [69, 71].

Также доказана эффективность ибупрофена при лечении послеоперационной боли (в том числе в режиме предоперационной анальгезии), при травмах, дисменорее, острой боли в НЧС и как жаропонижающего средства [105, 116, 121, 141, 151, 163, 199].

Этот препарат разрешен для применения у детей с 6-летнего возраста и широко используется в педиатрии для купирования боли и лихорадки различного генеза [118, 125, 770].



Подтверждена также эффективность ибупрофена как средства для длительной симптоматической терапии хронических РЗ. Так, четким доказательством его терапевтического потенциала стали масштабные длительные РКИ, в ходе которых ибупрофен выступал в качестве активного контрольного препарата, CLASS и TARGET. Правда, в этих исследованиях ибупрофен использовали в высокой (противовоспалительной) дозе (2400 мг/сут) [352, 354].

При кратковременном использовании ибупрофена в низких дозах отмечается его очень незначительная токсичность. Это доказывает исследование PAIN, в ходе которого определялась эффективность ибупрофена в дозе 1200 мг/сут, парацетамола, 3 г/сут, и аспирина, 3 г/сут, при лечении 8633 пациентов с болями различного генеза в течение 1–7 дней. Частота нежелательных эффектов со стороны ЖКТ оказалась ниже, чем на фоне приема препаратов сравнения: 11,5; 18,5 и 13,1% соответственно ( $p=0,025$ ) [771]. По данным наблюдательного исследования В. Stom и соавт. [772], на фоне приема «безрецептурного» ибупрофена ( $n=277\ 601$ ) серьезные ЖКТ-осложнения возникли лишь у 0,012%, в то время как у принимавших «безрецептурный» напроксен ( $n=101\ 218$ ) – 0,026%, т.е. в 2 раза больше.

Тем не менее на популяционном уровне применение «безрецептурного» ибупрофена ассоциируется с повышением риска ЖКТ-кровотечений, что может быть обусловлено неблагоприятными лекарственными сочетаниями, использованием его у больных группы высокого риска развития НПВП-гастропатии и существенным превышением рекомендованной дозы препарата [773, 774]. Опасные ЖКТ-осложнения при использовании ибупрофена описаны и у детей [775].

Совершенно иная ситуация складывается при длительном использовании ибупрофена в высоких (противовоспалительных) дозах (более 1800 мг/сут): показана не меньшая частота осложнений, чем при применении других НПВП. Это подтвердили данные ряда РКИ, в том числе CLASS и TARGET, а также эпидемиологических исследований [344]. В ходе эндоскопического исследования С. Hawkey и соавт. [776] ( $n=1042$ ) длительностью 3 мес на фоне приема дозы 2400 мг/сут язвы и множественные эрозии были выявлены у 21,7% больных, что в несколько раз превышало их частоту на фоне применения препаратов сравнения – люмиракоксиба (5,5%) и целекоксиба (5,6%).

Даже в низких дозах ибупрофен может вызывать повреждение СО. Это было показано в эндоскопическом исследовании, целью которого являлась оценка частоты развития патологии верхних отделов ЖКТ у 45 здоровых добровольцев, в течение 3 дней принимавших ибупрофен в дозе 800 мг/сут, аспирин, 2 г/сут, или плацебо. Прием ибупрофена достоверно чаще вызывал появление эрозий и геморрагий по сравнению с плацебо (хотя существенно меньше по сравнению с аспирином) [777].

Применение ибупрофена, по данным эпидемиологических исследований, способно приводить к дестабилизации АГ и сердечной недостаточности [510–513], однако этот риск меньше, чем при использовании индометацина и пироксикама. Опасность тромбэмболических осложнений при лечении ибупрофеном ниже, чем на фоне приема многих других НПВП, здесь он занимает позицию, близкую к напроксену и целекоксибу [753].

Важной особенностью ибупрофена является отрицательное влияние на антиагрегантный эффект аспирина в низких дозах. Как было показано в работе G. Singh и соавт. [610], комбинация ибупрофена и аспирина в низких дозах, в отличие от всех других НПВП, не приводила к снижению риска развития ИМ [604, 610–615].

Оценка частоты развития серьезных гепатотоксических реакций на фоне приема ибупрофена носит противоречивый характер. По данным РКИ CLASS, применение этого препарата в высоких дозах реже вызывало значительное повышение АСТ и АЛТ по сравнению с диклофенаком и даже целекоксибом. Однако, по результатам крупного эпидемиологического исследования G. Traversa и соавт. [504], опасные осложнения со стороны печени при приеме ибупрофена возникают не реже, чем при использовании диклофенака и нимесулида. Из 461 эпизода лекарственного гепатита, выявленного в Испании за 10-летний период, 22 были связаны с приемом ибупрофена [501].

Очень редким осложнением, связанным с применением ибупрофена, является асептический менингит, который возникает у больных с аутоиммунными заболеваниями [778].

В России ибупрофен используют прежде всего как препарат для купирования умеренно выраженной кратковременной боли. Имеется большой опыт применения этого препарата для кратковременного устранения боли (в частности, мигрени) и в педиатрической практике. В нашей стране ибупрофен менее широко используют для длительного лечения хронических РЗ по сравнению со многими другими НПВП.

Таким образом, ибупрофен может считаться препаратом выбора среди «безрецептурных» НПВП, используемых для кратковременного устранения боли и лихорадки при различных клинических ситуациях, поскольку он эффективен, редко вызывает серьезные нежелательные эффекты и является доступным. Ибупрофен может применяться для длительного лечения боли у больных с хроническими ревматическими заболеваниями (в том числе при РА и АС), однако в этой ситуации целесообразно назначать более высокие (противовоспалительные) дозы препарата (1800 мг/сут и выше). Риск нежелательных эффектов при этом существенно возрастает, поэтому на подобное использование ибупрофена должны распространяться все ограничения, характерные для нНПВП (см. «Диклофенак»). С учетом негативного влияния ибупрофена на антиагрегантную активность аспирина эти препараты не следует применять в сочетании.

### **Кетопрофен**

Кетопрофен, отнесенный к числу «традиционных» НПВП, используется в клинической практике с 1972 г. Этот препарат зарекомендовал себя как надежное и действенное средство для лечения острой и хронической боли при различной патологии [185, 779, 780]. Кетопрофен — один из наиболее популярных НПВП в России: в 2007 г. было продано более 5 700 000 упаковок этого препарата (<http://www.rmbs.ru>). Важнейшим его достоинством является наличие большого числа фармакологических форм — таблеток, капсул с замедленным высвобождением, инъекционных форм (в том числе для внутривенного введения), ректальных свечей, а также мазей.

Неоднократно доказана эффективность кетопрофена при использовании в анестезиологической практике, в частности при «больших» хирургических операциях (например, в онкологии) [43, 55, 150, 164, 781].

Важнейшая область применения кетопрофена — лечение хронических РЗ [782—784]. Основным доказательством эффективности и относительной безопасности этого препарата можно считать европейское проспективное открытое исследование, охватившее около 20 тыс. больных с различной мышечно-суставной патологией, в основном ОА. Через 1 мес терапии более 70% пациентов, получавших кето-

профен в дозе 200 мг/сут, оценили эффект лечения как «хороший» или «превосходный», при этом ЖКТ-осложнения возникли суммарно у 13,5%, а язвы и кровотечения – всего у 0,03% [785].

Имеются данные, подтверждающие успешное терапевтическое применение кетопрофена в течение длительного времени. Так, в работе M. Schattenkirchner [786] этот препарат в течение 12 мес получали 823 больных ОА и РА. При этом осложнения со стороны ЖКТ возникли у 28% (у 1,7% серьезные), со стороны ЦНС – у 4%, кардиоваскулярные – у 3,2% пациентов.

В нашей стране было проведено несколько открытых исследований, результаты которых показали хороший терапевтический потенциал и высокий уровень безопасности кетопрофена [781, 787, 788].

При этом данные серии независимых эпидемиологических исследований и их мета-анализ говорят о существенном риске развития ЖКТ-осложнений на фоне приема кетопрофена, который значительно превосходит таковой для диклофенака, ибупрофена и ацеклофенака [328–331, 766]. Так, согласно работе D. Непгу и соавт. [344], в которой использованы данные 7 исследований по оценке сравнительной частоты желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема кетопрофена, ОР при использовании этого препарата превышал аналогичный показатель при применении диклофенака более чем в 4 раза [344].

Способность кетопрофена негативно влиять на СО ЖКТ подтверждается эндоскопическими исследованиями [789, 790].

Как и другие нНПВП, кетопрофен, используемый для послеоперационного обезболивания, способен повышать риск развития «хирургического» кровотечения [662]. Это создает серьезную опасность при операциях, сопровождающихся массивным повреждением ткани и на фоне применения антикоагулянтов [781].

Риск развития кардиоваскулярных осложнений при использовании кетопрофена изучен недостаточно, тем не менее нет данных, позволяющих предполагать его существенное отличие от других представителей группы НПВП [557]. Результаты описанного выше эпидемиологического исследования A. Helin-Salmivaara и соавт. [564] показали, что ОР развития ИМ на фоне приема кетопрофена составляет 1,11 (0,94–1,31), т.е. ниже, чем при применении многих других популярных НПВП (включая диклофенак). Данные российского исследования показали, что кетопрофен существенно меньше влияет на АД по сравнению с лорноксикамом и нимесулидом [747].

Таким образом, кетопрофен – «традиционный» НПВП, характеризующийся достаточно сбалансированным сочетанием терапевтического действия и относительной безопасности, а его инъекционная форма является эффективным средством для ургентного обезболивания. Однако применение кетопрофена сопровождается риском развития серьезных класс-специфических осложнений, характерных для всех нНПВП: послеоперационного кровотечения и НПВП-гастропатии. Опасность развития кардиоваскулярных катастроф и дестабилизации АГ при этом, по всей видимости, невысока, что может считаться важным достоинством препарата. С учетом данных эпидемиологических исследований, указывающих на существенный риск возникновения ЖКТ-кровотечения, длительное использование кетопрофена без дополнительного назначения ИПП возможно лишь при отсутствии каких-либо факторов риска развития НПВП-гастропатии, а при их наличии следует отдавать предпочтение более безопасным нНПВП (диклофенак, ибупрофен, ацеклофенак) в комбинации с ИПП или сНПВП.

### **Индометацин**

Индометацин — один из наиболее старых представителей группы нНПВП, используемый в клинической практике с 1962 г. [791]. Он зарекомендовал себя как мощное противовоспалительное средство, позволяющее добиться быстрого клинического улучшения при воспалительных РЗ [792]. Так, при РА для этого препарата доказано не только подавление боли, но и значимое уменьшение утренней скованности и числа воспаленных суставов, а также снижение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ) [793–796]. Большое число РКИ доказывает хороший терапевтический потенциал индометацина при АС, особенно центральной формы этого заболевания. До последнего времени индометацин широко применялся при лечении этого заболевания. В ходе наблюдательных исследований показана несколько большая эффективность препарата по сравнению с другими НПВП. До настоящего времени некоторые эксперты считают индометацин наиболее действенным НПВП для лечения серонегативных спондилитов [797–802]. Эффективность индометацина для купирования острого подагрического артрита остается эталоном оценки терапевтического действия НПВП при этой патологии [258, 803–806].

Однако четкого доказательства преимущества индометацина по анальгетическому и противовоспалительному действию перед другими представителями группы НПВП, подтвержденного серией РКИ и соответствующим метаанализом, нет [803, 806].

Индометацин относят к весьма небезопасным препаратам в плане развития выраженной диспепсии, а также серьезных ЖКТ-осложнений [807]. Высокий риск развития ЖКТ-кровотечений, превышающий таковой для других нНПВП, показан практически во всех эпидемиологических исследованиях, а также их метаанализе [328–331, 344, 766]. По данным российского исследования Н.А. Шостак [808], индометацин являлся одним из наиболее частых «виновников» развития НПВП-индуцированных кровотечений среди жителей Москвы.

Использование индометацина ассоциируется с риском дестабилизации АГ, развития сердечной недостаточности и кардиоваскулярных катастроф [510, 523, 528, 531, 533, 534, 557, 610, 753].

Применение индометацина нередко вызывает осложнения со стороны ЦНС (головокружение, головную боль и т.д.), что является одной из важных причин прерывания лечения этим препаратом [270, 761, 809, 810].

Имеются сообщения о том, что индометацин может оказывать отрицательное влияние на метаболизм суставного хряща, вследствие чего возможно ускорение прогрессирования ОА у больных, принимающих этот препарат [811–814].

Таким образом, индометацин является единственным обезболивающим и противовоспалительным препаратом, однако его преимущество по эффективности перед другими НПВП не доказано и вызывает серьезные сомнения. Однако, по данным РКИ и эпидемиологических исследований, прием индометацина суммарно чаще вызывает класс-специфические нежелательные эффекты, чем применение других представителей группы нНПВП. Поэтому с учетом современных требований по безопасности лекарственной терапии индометацин может быть использован только как препарат резерва у больных с предшествующей неэффективной терапией другими НПВП. При этом назначение индометацина (даже в комбинации с ИПП) возможно только больным, у которых нет каких-либо факторов риска развития НПВП-гастропатии и серьезной коморбидной патологии. Применение индометацина у лиц пожилого возраста, страдающих ОА, недопустимо.

### **Пироксикам**

К основным клиническим достоинствам этого препарата могут быть отнесены мощный анальгетический и противовоспалительный эффект, а также возможность назначения 1 раз в день (благодаря длительному периоду полувыведения) [815, 816]. Терапевтический потенциал пироксикама хорошо доказан при кратковременном применении (в частности, для лечения травм и острой ревматической патологии), при обезболивании после небольших операций, лечении острой боли в НЧС, дисменореи и др. [117, 184, 817–820]. Однако наибольший опыт применения этого препарата связан с успешным длительным лечением РА и ОА [821–825].

Ранние исследования показали неплохую переносимость пироксикама, не уступавшую другим представителям группы нНПВП. Однако, по данным масштабного РКИ SELECT, пироксикам достоверно чаще вызывает ЖКТ-осложнения по сравнению с мелоксикамом, причем не только диспепсию, но и серьезные кровотечения [364].

Согласно результатам эпидемиологических исследований и их метаанализу опасность развития угрожающих ЖКТ-осложнений при использовании пироксикама достаточно высока (примерно соответствует индометацину) и превышает таковую при применении диклофенака и ибупрофена в 3–4 раза [328–331, 344, 766]. При этом отмечалась четкая дозозависимость риска – существенное нарастание частоты осложнений в диапазоне доз от 10 до 40 мг/сут [270, 383].

Пироксикам способен негативно влиять на АД [532, 543]. В отношении тромбоэмболических осложнений пироксикам, по данным эпидемиологических исследований, занимает промежуточную позицию между препаратами с наименьшим и умеренным риском [557, 753].

В нашей стране пироксикам не относят к числу популярных НПВП, хотя имеются российские исследования, демонстрирующие его хороший лечебный потенциал и переносимость [825].

Таким образом, пироксикам является эффективным и удобным в применении препаратом, не имеющим, однако, каких-либо явных преимуществ перед другими представителями группы нНПВП. Пироксикам достаточно часто вызывает серьезные осложнения со стороны ЖКТ, поэтому его можно назначать только пациентам, у которых нет каких-либо факторов риска развития НПВП-гастропатии. В целом пироксикам следует отнести к числу препаратов резерва, применение которых оправдано в случаях неэффективности более безопасных нНПВП.

### **Напроксен**

Напроксен относительно малопопулярен в России, хотя в странах Западной Европы и США его используют достаточно широко в качестве универсального препарата и для кратковременного лечения боли (в том числе как «безрецептурное» средство) и длительной симптоматической терапии хронических РЗ [826]. Эффективность напроксена хорошо доказана при всех клинических ситуациях, в которых применяются НПВП, – начиная от головной боли и заканчивая лечением РА и АС [84, 105, 120, 173, 187, 227, 276, 827–829]. Наилучшим доказательством терапевтического потенциала этого препарата можно считать длительные масштабные РКИ VIGOR, SUCCESS-1 и TARGET, в ходе которых напроксен использовали в качестве контрольного препарата при сравнении различных сНПВП.

В ходе ранних РКИ напроксена показана более низкая частота осложнений со стороны ЖКТ по сравнению с индометацином и аспирином, однако он уступал по своей переносимости диклофенаку [830–835]. Более поздние эпидемиологические исследования позволили четко определить уровень безопасности напроксена – по риску развития серьезных ЖКТ-осложнений он занимает промежуточную позицию между индометацином и диклофенаком (по сравнению с последним риск развития ЖКТ-кровотечения выше в 1,5–2 раза) [344, 346, 766].

В отношении осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы позиция напроксена уникальна. Согласно результатам РКИ, эпидемиологических исследований и соответствующих метаанализов прием напроксена вызывает наименьший по сравнению со всеми другими НПВП (за исключением аспирина) риск развития кардиоваскулярных катастроф [753, 836, 837]. Это позволяет ряду западных экспертов рекомендовать напроксен как препарат выбора у больных, имеющих факторы риска подобных осложнений. При этом на фоне приема напроксена, как и других НПВП, возможны дестабилизация АГ и развитие сердечной недостаточности [520, 838–840].

Следует отметить, что, по данным эпидемиологического исследования E. Rachme и H. Nedjar [841], соотношение риска осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы (за счет относительно высокой частоты первых) при применении напроксена существенно менее благоприятно по сравнению с таковым при лечении целекоксибом и даже иными нНПВП.

Риск развития иных осложнений, таких как нефро- и гепатопатия, хирургическое кровотечение, на фоне приема напроксена не отличается от такового других нНПВП.

Опыт применения напроксена в нашей стране достаточно ограничен. Авторам не удалось найти данных российских исследований, в которых проводилась специальная оценка его эффективности и безопасности.

Таким образом, напроксен эффективен и удобен в использовании и не уступает по терапевтическому потенциалу другим НПВП. Его основным достоинством является низкий риск развития кардиоваскулярных катастроф, поэтому при наличии коморбидных заболеваний сердечно-сосудистой системы следует рассмотреть возможность назначения именно напроксена. В то же время достаточно высокая опасность развития НПВП-гастропатии, а также дестабилизации АГ существенно ограничивают возможность применения этого препарата у больных с коморбидной патологией, прежде всего у лиц пожилого возраста. В целом напроксен следует считать препаратом резерва, который следует назначать по общим правилам применения нНПВП (см. «Диклофенак»).

### **Селективные НПВП**

#### **Нимесулид**

Нимесулид по своим фармакологическим свойствам относится к группе сНПВП [842]. Этот препарат, использующийся в клинической практике более 20 лет, является одним из наиболее популярных НПВП в России – в 2007 г. было продано более 13 млн упаковок нимесулида. Следует отметить, что в нашей стране оригинальный препарат в настоящее время не используется и нимесулид представлен 9 генериками: найз, нимесил, нимулид, апонил, пролид, нимегезик, нимика, кокстрал и актасулид.

Обезболивающее и противовоспалительное действие нимесулида хорошо доказано при кратковременном использовании: при патологии мягких тканей ревматического характера, остром подагрическом артрите, боли в НЧС, ОА, при лечении дисмено-

реи, купировании лихорадки и др. [109, 128, 129, 186, 187, 205]. В ряде работ продемонстрировано преимущество нимесулида перед другими НПВП по быстрдействию и выраженности анальгетического эффекта [186, 205, 843]. Необходимо отметить, что его эффективность при длительном применении у больных с хроническими РЗ, такими как РА и АС, изучена существенно меньше [844].

При этом есть несколько продолжительных РКИ, в которых оценивались сравнительная эффективность и безопасность нимесулида при ОА. Это работы P. Lüscher и соавт. [845] ( $n=199$ , продолжительность 3 мес, сравнение с этодолоаком 600 мг/сут), E. Huskisson и соавт. [846] ( $n=279$ , продолжительность 6 мес, сравнение с диклофенаком 150 мг/сут) и W. Kriegel и соавт. [847] ( $n=370$ , продолжительность 12 мес, сравнение с напроксеном 750 мг/сут). Во всех РКИ нимесулид не уступал по своей эффективности другим НПВП или был несколько более эффективен и демонстрировал хорошую переносимость. Так, число осложнений было равным таковому на фоне приема этодолоака и достоверно меньше по сравнению с диклофенаком и напроксеном.

Хотя нимесулид может считаться перспективным средством для лечения острой боли, связанной с хирургическими вмешательствами и серьезными травмами [23, 842], тем не менее опыт его применения в анестезиологической практике весьма ограничен [168].

Как было отмечено выше, основным доказательством безопасности нимесулида в отношении патологии ЖКТ являются когортные наблюдательные исследования, большинство из которых относительно небольшие. Согласно их результатам суммарная частота ЖКТ-осложнений (в основном диспепсии) на фоне приема нимесулида ниже, чем при использовании нНПВП, таких как диклофенак [367–370, 473, 847]. По данным нескольких популяционных исследований, риск развития ЖКТ-кровотечения на фоне приема нимесулида ниже по сравнению с рядом других НПВП [332, 848, 849]. В то же время нет информации о крупных и длительных РКИ, посвященных оценке частоты серьезных нежелательных эффектов при использовании нимесулида (типа CLASS и MEDAL). Также не проводились крупные исследования, в которых определялась сравнительная частота развития «эндоскопических» язв на фоне приема нимесулида.

Недостаточно изученным остается вопрос о кардиоваскулярных осложнениях при использовании нимесулида. Вероятно, единственным популяционным исследованием, в котором рассматривался этот вопрос, является работа A. Helin-Salmivaara и соавт. [564] (33 309 больных с ИМ и 138 949 лиц в контрольной группе). На фоне приема нимесулида ОР развития ИМ не превышал суммарного показателя для всех НПВП – 1,69, однако это значение было несколько выше по сравнению с диклофенаком – 1,35, мелоксикамом – 1,25 и целекоксибом – 1,06.

Применение нимесулида реже по сравнению с нНПВП вызывает кожные реакции и развитие бронхоспазма, что связывают не только с меньшим влиянием на ЦОГ-1, но и с наличием у него антигистаминной активности. По данным ряда проспективных исследований, это свойство позволяет использовать нимесулид у больных, имевших ранее подобные осложнения на фоне приема аспирина и других нНПВП [850–852].

Нерешенным до конца остается вопрос о гепатотоксичности нимесулида. Сообщения о спорадических эпизодах тяжелого поражения печени, приведших к острой печеночной недостаточности с летальным исходом или потребовавших трансплантации печени, послужили основанием для прекращения использования нимесулида в ряде стран Евросоюза, а также для рекомендаций по ограничению длительности приема

этого препарата (до 30 дней, решение ЕМЕА от 21.09.07). Однако данные по этому редкому осложнению (1 эпизод на 10 000 пациентов/год) не систематизированы [505]. Согласно данным крупного эпидемиологического исследования риск развития гепатотоксических реакций, связанных с нимесулидом, не превосходит или ниже аналогичного риска для ряда других НПВП, в частности диклофенака [504]. В России, несмотря на многолетний опыт использования нимесулида, не было документировано ни одного эпизода печеночной недостаточности, связанной с приемом нимесулида [853].

Российский опыт применения нимесулида формирует положительную оценку этого препарата [854, 855]. Он опирается на серию достаточно крупных отечественных постмаркетинговых исследований (в том числе у больных с факторами риска), показавших терапевтические достоинства наиболее популярных генериков этого препарата [368, 369, 846, 856]. При этом ценность этих работ ограничивается их открытым (или частично слепым) характером.

Немаловажно, что генерики нимесулида по цене доступнее других представителей группы сНПВП в нашей стране.

Таким образом, нимесулид представляет собой эффективный и в целом более безопасный препарат, чем многие другие НПВП. К сожалению, однозначных данных по длительному применению нимесулида, как в плане его лечебного действия, так и безопасности (особенно в отношении серьезных осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы), относительно немного. Исходя из этого, в каждом индивидуальном случае выбор нимесулида как препарата для длительного применения должен сопровождаться тщательным анализом факторов риска и последующим активным контролем нежелательных эффектов. Следует помнить, что использование нимесулида без ИПП не может считаться достаточным методом профилактики серьезных ЖКТ-осложнений у больных с язвенным анамнезом и лиц, получающих препараты, влияющие на свертываемость крови. Применение нимесулида у больных с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы возможно только на фоне их эффективной медикаментозной коррекции. Реальное значение активно обсуждаемой проблемы гепатотоксических осложнений нимесулида вызывает сомнения. Риск развития этой редкой патологии не может являться причиной ограничения использования нимесулида в нашей стране. Однако не следует назначать этот препарат больным с хроническими заболеваниями печени, сопровождающимися нарушениями функции, или лицам, имевшим в анамнезе лекарственные гепатотоксические реакции. При длительном использовании нимесулида необходимо 1 раз в месяц контролировать показатели, отражающие состояние печени, АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы (ЩФ).

### **Мелоксикам**

Мелоксикам – первый представитель класса сНПВП, специально созданный для снижения риска развития осложнений со стороны ЖКТ. На сегодняшний день этот препарат, ставший одним из наиболее популярных НПВП в России, представлен на фармакологическом рынке как оригинальным препаратом (мовалис), так и 6 различными генериками (мирлокс, мелокс, лем, артрозан, мелокан, мовасин, мелоксикам).

Эффективность мелоксикама в дозе 7,5– 22,5 мг/сут хорошо доказана при кратковременном и длительном применении у пациентов с основными РЗ: РА, АС, ОА и др., а также при острой и хронической боли в НЧС. В целом мелоксикам не уступает по своему лечебному действию нНПВП, таким как диклофенак, пироксикам, напроксен и др. [46, 47, 108, 203, 204, 224, 279].



Значительно меньше данных по использованию мелоксикама при не ревматической патологии. Исследования эффективности мелоксикама в анестезиологической практике показали неоднозначные результаты. Так, в отдельных работах было показано значимое снижение выраженности боли, связанной с хирургическими вмешательствами при использовании этого препарата, в том числе в режиме преоперационной анальгезии [857–861]. При этом имеются РКИ, показавшие недостаточный эффект мелоксикама по сравнению с антиконвульсантом (габапентин) и диклофенаком [862, 863].

Основным доказательством безопасности мелоксикама служат результаты масштабных (суммарно ~16 000 больных), но кратковременных РКИ MELLISSA [363] и SELECT [364], в ходе которых этот препарат использовался в дозе 7,5 мг/сут. Они показали, что общее число осложнений со стороны ЖКТ (как и число эпизодов прекращения терапии по этой причине) на фоне приема мелоксикама было достоверно меньше по сравнению с лечением диклофенаком и пироксикамом. Однако статистически значимое снижение частоты серьезных ЖКТ-осложнений (кровотечения и перфорации) было показано лишь в сравнении с пироксикамом. Более длительные РКИ, в ходе которых изучались эффективность и безопасность мелоксикама в дозах 15 и 22,5 мг, также не выявили достоверного различия в частоте серьезных ЖКТ-осложнений по сравнению с препаратами сравнения, хотя частота развития диспепсии была существенно меньше [365, 366]. Необходимо отметить, что по результатам метаанализа G. Singh, применение мелоксикама оказалось безопаснее терапии диклофенаком только при использовании в дозе 7,5, но не 15 мг/сут [371].

Не проводилось крупных и длительных РКИ, посвященных изучению частоты развития «эндоскопических» язв на фоне приема мелоксикама. Нет на сегодняшний день и данных, подтверждающих снижение риска развития НПВП-энтеропатии при использовании этого препарата.

По данным ряда эпидемиологических исследований (по типу «случай—контроль»), риск развития ЖКТ-кровотечения на фоне приема мелоксикама не меньше, чем при использовании нНПВП, особенно по сравнению с диклофенаком, ибупрофеном и ацеклофенаком [332, 766].

Данные о влиянии мелоксикама на сердечно-сосудистую систему противоречивы. Проведено исследование, показавшее положительный эффект применения мелоксикама у больных с нестабильной стенокардией [593]. Относительно низкий риск развития кардиоваскулярных катастроф при приеме мелоксикама показал метаанализ серии РКИ [371]. Однако по результатам нескольких наблюдательных, популяционных исследований и соответствующего метаанализа опасность развития ИМ при использовании этого препарата выше, чем многих других НПВП [552, 557, 562]. При этом ряд эпидемиологических работ свидетельствует об относительно низком по сравнению с другими сНПВП риске развития кардиоваскулярных катастроф на фоне приема мелоксикама [590, 591]. По данным крупного европейского исследования, проведенного A. Helin-Salmivaara и соавт. [564], мелоксикам занимает промежуточную позицию между препаратами с наибольшим и наименьшим риском (ОР 1,25).

Важным достоинством мелоксикама является низкий риск развития гепатотоксических и кожных реакций, а также развития и обострения бронхоспастических состоя-

ний, что делает возможным его назначение больным, у которых подобные реакции отмечались на фоне приема аспирина и других нНПВП [502, 852, 864].

В России мелоксикам, использующийся в течение 10 лет, зарекомендовал себя как эффективный и достаточно безопасный препарат. Это положение было доказано серией открытых клинических исследований, проведенных в нашей стране [865–869].

Очень важно, что клинические достоинства мелоксикама были доказаны в работах, проведенных с использованием оригинального препарата. Качество генериков мелоксикама (в отличие, например, от некоторых генериков нимесулида) изучено существенно меньше.

Таким образом, мелоксикам представляет собой НПВП с благоприятным соотношением эффективности и безопасности, что делает его применение целесообразным у больных с умеренно выраженным риском лекарственных осложнений (в частности, лиц пожилого возраста). Он может считаться препаратом выбора для лечения больных ОА с умеренно выраженной хронической болью, поскольку в этой ситуации длительное использование минимальной терапевтической дозы препарата (7,5 мг) позволяет обеспечить достаточный клинический эффект, к тому же мелоксикам обладает доказанными преимуществами в отношении переносимости по сравнению с нНПВП. Кроме того, следует помнить о данных по благоприятному влиянию мелоксикама на состояние суставного хряща при ОА. Однако, как и в отношении нимесулида, использование мелоксикама без ИПП не является эффективным методом профилактики серьезных ЖКТ-осложнений у больных с язвенным анамнезом и лиц, получающих препараты, влияющие на свертываемость крови. Назначение мелоксикама больным с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы возможно также только на фоне их эффективной медикаментозной коррекции.

### **Целекоксиб**

Терапевтический потенциал целекоксиба хорошо доказан как при кратковременном, так и при длительном использовании во всех клинических ситуациях, когда могут быть использованы НПВП, — от купирования головной боли и обезболивания при травмах [78, 120, 121, 189] до комплексной терапии и профилактики злокачественных новообразований [870].

Целекоксиб хорошо зарекомендовал себя как средство для купирования боли в анестезиологической практике, при этом его несомненным преимуществом перед нНПВП является низкий риск послеоперационного кровотечения. Именно в отношении целекоксиба было получено наибольшее число доказательств эффективности при использовании в режиме предоперационной анальгезии [155–157, 159, 160, 172, 177].

Целекоксиб широко используется для длительной симптоматической терапии при всех РЗ, прежде всего боли в НЧС [197, 206], РА [214], АС [233–235] и ОА [247, 257, 259, 260], причем в последнем случае целесообразность его применения определяется (помимо эффективности и безопасности) наличием благоприятного действия на суставной хрящ [871].

Важнейшее достоинство целекоксиба заключается в низком риске развития ЖКТ-осложнений, что выделяет его среди всех других НПВП, используемых в России. Как показали результаты серии масштабных РКИ и соответствующий метаанализ, по сравнению с нНПВП применение целекоксиба снижает риск развития ЖКТ-кровотечения и перфорации в 2 раза, эндоскопических язв — в 3–4 раза, НПВП-энтеропатии — в 3 раза и на 30–40% — риск развития диспепсии. По данным эпидемиологических ис-

следований, прием целекоксиба ассоциируется с наименьшим риском серьезных ЖКТ-осложнений по сравнению с любыми другими НПВП [215, 216, 356, 359, 472].

Необходимо отметить, что, по данным РКИ CLASS, применение целекоксиба в комбинации с аспирином не имело преимуществ по частоте развития ЖКТ-осложнений по сравнению с использованием диклофенака и ибупрофена [352]. В то же время эпидемиологические исследования показали обратное: риск развития ЖКТ-кровотечения примерно на 40% ниже у больных, получавших целекоксиб + аспирин, по сравнению с пациентами, применявшими комбинацию нНПВП + аспирин [872].

Только целекоксиб был апробирован у больных с серьезными факторами риска, такими как язвенный анамнез, ЖКТ-кровотечение и прием аспирина в низких дозах, в ходе хорошо организованных РКИ. Во всех случаях был показан уровень его безопасности, достоверно превышающий препараты сравнения и соответствующий приему нНПВП в комбинации с ИПП [358, 404, 405].

Вопрос о кардиоваскулярной безопасности целекоксиба является предметом дискуссии. С учетом данных когортных наблюдательных и эпидемиологических исследований можно говорить об относительно низком риске дестабилизации АГ (это подтверждают также данные ряда РКИ – SUCCESS-VI и SUCCESS-VII, CRESCENT) [520, 538–541] и развития сердечной недостаточности [625] по сравнению с другими НПВП. Согласно результатам эпидемиологического исследования J. Wang и соавт. [873] целекоксиб не повышает риск развития АГ у больных, исходно имевших нормальный уровень АД.

Наиболее сложной проблемой является оценка риска кардиоваскулярных катастроф. Так, данные РКИ APC однозначно показали повышение частоты развития ИМ у больных с аденоматозными полипами, длительно принимавших целекоксиб в дозе 400 и 800 мг/сут. В то же время близкое по построению РКИ preSAP не подтвердило это положение. По суммарной оценке данных 6 многолетних РКИ, в которых эффективность применения целекоксиба в средних и высоких дозах сравнивалась с плацебо (не по ревматологическим показаниям,  $n=7950$ ), ОР развития ИМ составил 1,6 (1,1–2,3) [874].

При этом результаты РКИ CLASS и SUCCESS-1 не демонстрируют значимого повышения частоты развития ИМ у больных, принимавших целекоксиб [352, 362]. Данные серии эпидемиологических исследований, а также соответствующие метаанализы разноречивы, однако результаты большинства подобных работ не поддерживают гипотезу о существенном риске кардиоваскулярных катастроф при использовании целекоксиба [753, 875].

Применение целекоксиба очень редко вызывает серьезные осложнения со стороны печени (описаны несколько случаев холестаза), несколько чаще – кожные аллергические реакции [864].

В России целекоксиб используется около 8 лет, за это время препарат зарекомендовал себя как действенное и безопасное средство [876–878]. Несмотря на обостренное внимание медицинской общественности к данной проблеме, в нашей стране не было зафиксировано ни одной кардиоваскулярной катастрофы, четко связанной с приемом целекоксиба. Единственным серьезным недостатком препарата следует признать высокую стоимость, ограничивающую возможность его применения у большей части пациентов.

Таким образом, целекоксиб является эффективным препаратом, который может использоваться по всем показаниям, общим для представителей группы НПВП. На сегодняшний день он представляет собой стандарт безопасности терапии, обладающий превосходным сочетанием ЖКТ- и кардиоваскулярной безопасности. Целекоксиб – единст-

венный препарат, назначение которого может быть оправдано у больных с высоким риском развития ЖКТ-осложнений (при наличии язвенного анамнеза и применении комбинации с аспирином), без дополнительного назначения гастропротекторов. Комбинация целекоксиба и ИПП позволяет свести до минимума риск развития ЖКТ-осложнений, даже у больных группы максимального риска (имевшие в анамнезе кровотечения). Целекоксиб представляется более безопасным средством для лечения больных с АГ и сердечной недостаточностью, а комбинация с аспирином позволяет использовать этот препарат даже у больных с высоким риском кардиоваскулярных катастроф.

### **Эторикоксиб**

Эторикоксиб – новый и еще недостаточно известный в России НПВП, появление которого на отечественном фармакологическом рынке ожидается в ближайшее время. Он является представителем последней генерации высокоселективных ЦОГ-2-ингибиторов («коксибов»), хороший лечебный потенциал и низкий риск ЖКТ-осложнений которых подтвержден в соответствии со всеми требованиями доказательной медицины [879–881].

Для демонстрации селективности этого препарата в отношении ЦОГ-2 можно привести работу J. Schwartz и соавт. [882], в которой оценивалось ингибирующее действие диклофенака (75 мг 2 раза в сутки), целекоксиба (200 мг 2 раза в сутки), эторикоксиба (90 мг 1 раз в сутки) и плацебо в отношении тромбосана В<sub>2</sub> (синтез которого тесно связан с активностью ЦОГ-1). Снижение активности составило 92,2; 20,2; 15,5 и 2,4% ( $p < 0,01$  по сравнению с действием диклофенака).

Эторикоксиб с успехом используется во всех клинических ситуациях, при которых оправдано применение НПВП. Так, серией хорошо организованных РКИ доказаны его высокий терапевтический потенциал и безопасность в анестезиологической практике, в том числе при обезболивании во время стоматологических, ортопедических и полосных операций. При этом он не уступает по своей эффективности напроксену, ибупрофену и рофекоксибу [883–887]. Более того, эторикоксиб оказался более эффективным при послеоперационном обезболивании по сравнению с комбинацией «мягкого» опиоидного препарата оксикодона и парацетамола [887].

При комбинированной анальгезии применение эторикоксиба, как и других НПВП, имеет существенный опиоидсберегающий эффект и, как следствие, способствует значимому снижению частоты опиоидзависимых осложнений [886, 887].

Эффективность эторикоксиба при первичной дисменорее доказана в ходе 2 хорошо организованных РКИ [888, 889].

Эторикоксиб стал первым представителем «коксибов», в отношении которого была доказана высокая эффективность в терапии острого подагрического артрита (в дозе 120 мг 1 раз в день), не уступающим по этому показателю индометацину в максимальной суточной дозе (50 мг 3 раза в день) [890].

Опыт длительного (6–18 мес) использования эторикоксиба у больных с РЗ показал, что этот препарат существенно превосходит плацебо и равен или несколько превосходит другие нНПВП и сНПВП по обезболивающему и противовоспалительному эффекту. Эффективность этого препарата показана при лечении РА, АС, хронической боли в НЧС и ОА [891–897]. Следует отметить, что при ОА по данным 2–6-месячных РКИ ( $n=599$  и  $n=608$ ), эторикоксиб в минимальной дозе – 30 мг/сут, оказался достоверно эффективнее плацебо и не уступал целекоксибу в дозе 200 мг/сут [898].

Четким доказательством большей безопасности этого препарата в отношении развития НПВП-гастропатии стали 2 крупных подолжительностью 12 нед РКИ ( $n=742$  и  $n=680$ ), в которых оценивалась частота развития «эндоскопических» язв у пациентов РА и ОА, принимавших эторикоксиб в дозе 120 мг, ибупрофен — 2400 мг, напроксен — 1000 мг или плацебо. Суммарная частота развития язв желудка и ДПК на фоне приема эторикоксиба составила 8,1 и 7,4%, что оказалось более чем в 2 раза меньше по сравнению с контрольными НПВП — 17 и 25,3% соответственно ( $p<0,001$ ), хотя и выше в сравнении с плацебо (1,9 и 1,4% соответственно). Важно отметить, что прием эторикоксиба не увеличивал выделение крови с калом, в то время как на фоне ибупрофена кровопотеря увеличивалась более чем в 3 раза (3,26,  $p<0,001$ ) [899].

Метаанализ данных ранних длительных РКИ (законченных к 2003 г.), в ходе которых сравнивалась безопасность эторикоксиба и ряда нНПВП у больных с РЗ, продемонстрировал существенно меньшую частоту опасных ЖКТ-осложнений при использовании этого препарата — суммарно 1,24 и 2,48% соответственно ( $p<0,001$ ) [900].

Однако программа MEDAL — сравнение переносимости эторикоксиба в дозе 60 и 90 мг и диклофенака — 150 мг/сут у 34 701 больного ОА или РА (продолжительностью 18 мес) — дала противоречивые результаты. План этого наиболее крупного и длительного на сегодняшний день исследования безопасности НПВП допускал прием ИПП у больных с серьезными факторами риска развития НПВП-гастропатии и аспирина в низкой дозе при наличии кардиоваскулярных факторов риска, моделируя, таким образом, реальную клиническую ситуацию. В результате этого, хотя общая частота осложнений со стороны ЖКТ была существенно ниже у принимавших НПВП (1,0 и 1,4%;  $p<0,001$ ), число эпизодов ЖКТ-кровотечений и перфораций оказалось одинаковым (0,45 и 0,45; 0,3 и 0,32 на 100 пациентов/год) [295].

По данным исследования MEDAL, АГ и периферические отеки на фоне приема эторикоксиба по сравнению с диклофенаком достоверно чаще являлись причиной прерывания терапии. Однако частота кардиоваскулярных осложнений на фоне приема эторикоксиба и диклофенака была практически одинаковой — всего 320 и 323 эпизода (1,24 и 1,3 на 100 пациентов/год). Одинаковым оказалось и число летальных исходов, связанных с кардиоваскулярными осложнениями — по 43 (0,26%) [520].

Следует отметить, что предшествующие программе MEDAL работы также не подтверждали существенное повышение риска развития кардиоваскулярных осложнений по сравнению с такими нНПВП, как диклофенак и ибупрофен. Согласно результатам РКИ, в ходе которых эторикоксиб использовался при хронической боли в НЧС и АС (всего 4585 больных), риск развития кардиоваскулярных осложнений на его фоне не превышал аналогичный для плацебо (ОР 1,11; 0,32–3,81) [901].

Исследование MEDAL показало низкую частоту гепатотоксических реакций при использовании эторикоксиба, которая оказалась примерно в 10 раз меньше по сравнению с диклофенаком.

Важным достоинством эторикоксиба является низкая частота реакций гиперчувствительности. Безопасность использования эторикоксиба подтверждена терапией больных, имевших в анамнезе кожные аллергические реакции, связанные с приемом нНПВП, а также у страдающих аспирином-индуцированным респираторным заболеванием [902–904].

Таким образом, эторикокиб является действенным НПВП, который может с успехом использоваться как для ургентного обезболивания, так и для лечения хронической боли. Высокая эффективность эторикокиба показана при купировании острого подагрического артрита, не уступающая индометацину. Важным достоинством этого препарата является удобная схема использования – 1 раз в день, и широкий диапазон эффективных доз (от 30 до 120 мг/сут). Он безопаснее нНПВП в отношении развития патологии ЖКТ, поражения печени, кожных и респираторных реакций, что определяет целесообразность его назначения при наличии соответствующих факторов риска. Эторикокиб способен вызывать класс-специфические осложнения со стороны кардиоваскулярной системы – в частности, требуется особое внимание при использовании этого препарата у больных с АГ. Однако существенного повышения риска кардиоваскулярных катастроф по сравнению с иными НПВП при использовании эторикокиба не отмечено.

### **АЛГОРИТМ ВЫБОРА НПВП**

Стратегия выбора конкретного НПВП для длительного применения включает оценку безопасности лечения с учетом наличия или отсутствия соответствующих факторов риска, стоимости лечения и предпочтения пациента (для лиц, уже принимающих эти препараты в течение длительного времени) (см. рис. на с. 120).

Критерии выбора определяются следующими постулатами:

- Эффективность всех НПВП в средних и высоких терапевтических дозах при длительном применении одинакова (нет четких доказательств обратного) (уровень А).
- Наиболее частым осложнением, возникающим при приеме НПВП и служащим причиной прерывания терапии, является диспепсия, однако это осложнение как таковое не угрожает жизни пациента (уровень А).
- Серьезные осложнения со стороны ЖКТ возникают реже всего при использовании сНПВП (уровень А). Среди нНПВП большая безопасность доказана при применении ацеклофенака, диклофенака и ибупрофена (уровень А).
- Более высокая безопасность при использовании у больных с серьезными факторами риска (в том числе осложненные язвы, прием аспирина в низких дозах) доказана только в отношении целекоксиба (уровень А).
- Применение комбинации НПВП и ИПП существенно снижает риск развития серьезных ЖКТ-осложнений (уровень А). При этом профилактическая эффективность комбинации сНПВП + ИПП выше, чем комбинации нНПВП + ИПП (уровень В).
- Диспепсия реже возникает у больных, принимающих сНПВП, ацеклофенак и ибупрофен (уровень А).
- Напроксен, ибупрофен и сНПВП более безопасны в отношении риска дестабилизации АГ и сердечной недостаточности (уровень В).
- Применение напроксена и целекоксиба более безопасно в отношении риска развития кардиоваскулярных катастроф (уровень В), тем не менее их применение у больных с высоким риском развития последних возможно только на фоне антиагрегантной терапии. Ибупрофен в плане развития кардиоваскулярных катастроф более безопасен по сравнению со многими другими НПВП, однако он существенно снижает антиагрегантную эффективность аспирина и не должен с ним сочетаться (уровень В). Следует помнить, что напроксен более опасен в плане развития ЖКТ-осложнений, чем многие другие нНПВП, поэтому соотношение

кардиоваскулярного/ЖКТ-риска для этого препарата в целом неблагоприятно. Наиболее благоприятно это соотношение для целекоксиба (уровень В).

- Применение аспирина в низких дозах существенно снижает риск развития кардиоваскулярных катастроф на фоне приема любых НПВП (за исключением ибупрофена).

Следует также учесть, что «тяжесть» факторов риска неодинакова. Их градация (максимальный, высокий и умеренный риск) приведена в табл. 48.

Таблица 48. Градация факторов риска по значимости

Риск	НПВП-гастропатия	Кардиоваскулярные катастрофы
Умеренный	Пожилой возраст без дополнительных факторов риска Язвы в анамнезе (редкие рецидивы язв) Прием ГК Курение и прием алкоголя Инфицированность <i>H. pylori</i>	Компенсированная лечением АГ и сердечная недостаточность Наличие «традиционных» кардиоваскулярных факторов риска при отсутствии признаков ИБС, подтвержденных клинически или инструментальными методами
Высокий	Язвенный анамнез Прием аспирина, антикоагулянтов и иных препаратов, влияющих на свертываемость крови	Некомпенсированная АГ и сердечная недостаточность, не осложненная ИБС
Очень высокий	Язвы, осложненные кровотечением или перфорацией Часто рецидивирующие язвы (особенно НПВП-индуцированные) Комбинация 2 факторов риска и более	ИБС + перенесенный ИМ или операции (АКШ, эндоваскулярное стентирование и др.), а также ишемический инсульт

Алгоритм выбора конкретного НПВП с учетом факторов риска лекарственных осложнений представлен на рисунке.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОНТРОЛЮ ЗА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ ЭФФЕКТАМИ НПВП В ДИНАМИКЕ

### 1. При отсутствии факторов риска развития НПВП-гастропатии

Общий анализ крови, печеночные ферменты (АСТ, АЛТ, креатинин), контроль АД 1 раз в 3 мес при непрерывном приеме НПВП в средних и высоких терапевтических дозах. Оценка субъективных жалоб больного при каждом визите (появление или усиление жалоб со стороны ЖКТ, на отеки и т. д.). При появлении клинических признаков патологии проксимальных и/или дистальных отделов ЖКТ – проведение эндоскопического исследования ЖКТ (ЭГДС, капсульная эндоскопия, колоноскопия), анализ кала на скрытую кровь.

### 2. При наличии факторов риска НПВП-гастропатии

Дополнительно к пункту 1: ЭГДС через 1 мес после начала приема НПВП. При выявлении признаков НПВП-гастропатии определить наличие *H. pylori* любым методом в соответствии с имеющимися стандартами диагностики этого микроорганизма. Общий анализ крови 1 раз в месяц.





### **3. При наличии патологии со стороны сердечно-сосудистой системы**

Дополнительно к пунктам 1, 2: контроль АД при каждом визите (не реже 1 раза в месяц). ЭКГ 1 раз в месяц. При приеме вместе с ингибиторами АПФ необходимо определять уровень сывороточного креатинина каждые 3 нед. Оценка субъективных жалоб (боли за грудиной, нарастание одышки, отеки, нарушение ритма сердца и т. д.), при наличии показаний — дополнительные методы исследования состояния сердца и сосудов.

### **4. При нарушении функции почек**

Перед началом приема НПВП определить клиренс креатинина. Пациентам с нарушением клубочковой фильтрации (менее 60 мл/мин) или протеинурией НПВП следует назначать с особой осторожностью.

### **5. При наличии других тяжелых сопутствующих заболеваний**

Возможность назначения НПВП следует согласовать с врачами соответствующих специальностей. Дополнительно к пунктам 1–3: необходимо обеспечить регулярное обследование по стандартам диагностики изменения состояния соответствующих органов и систем (по согласованию с врачами-специалистами).

### **6. При беременности**

Системное назначение НПВП (см. выше) допустимо по согласованию со специалистом (акушером-гинекологом), наблюдающим пациентку.

## **ПРИМЕНЕНИЕ НПВП В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ**

Активность ЦОГ-2 играет важную роль в процессе овуляции, оплодотворения и на протяжении всего срока беременности. Поэтому как нНПВП, так и сНПВП, способные проникать через плаценту, могут оказывать отрицательное влияние на развитие плода, а также на естественный ход родов [905–908].

По данным, полученным на экспериментальных животных, НПВП могут вызывать появление врожденных уродств [905–908]. Однако убедительных сообщений, указывающих на тератогенность различных НПВП у человека, не имеется [909–911]. Тем не менее прием НПВП в период беременности потенциально опасен, поскольку описаны случаи тяжелых нарушений у новорожденных (церебральные гемorragии, окулоартикулярная дисплазия, преждевременное закрытие артериального протока, неонатальный ацидоз, интоксикация и др.), а также серьезного повышения угрозы выкидыша [905–908].

В масштабном исследовании G. Nielsen и соавт. [912] проводился анализ подобных осложнений. Работа была основана на наблюдении когорты 1462 женщин, принимавших НПВП в течение 30 дней до зачатия (контрольную группу составили 17 259 женщин, не принимавших НПВП), а также на анализе 4268 эпизодов развития выкидыша (контрольная группа — 29 750 женщин с нормальным завершением родов). Согласно полученным данным прием НПВП не увеличивал риск врожденных нарушений и низкой массы тела у новорожденных, а также преждевременных родов (ОР 1,27; 0,79 и 1,05 соответственно). В то же время опасность выкидыша возрастала очень существенно — ОР составил от 2,69 до 6,99, в зависимости от времени приема НПВП до момента преждевременного прерывания беременности [912].

Согласно данным другого популяционного исследования, в ходе которого анализировались исходы беременности у 1055 женщин, прием НПВП и аспирин увеличивал риск выкидыша на 80% (ОР 1,8; 1,0–3,2) [913].

В то же время, по данным масштабного когортного наблюдения ( $n=54\ 000$ ) и исследования «случай–контроль» (542 женщины, перенесшие выкидыш, и 2587 с благо-

получным завершением беременности, составившие контрольную группу), прием аспирина не ассоциировался с опасностью выкидыша — ОР 0,64–0,92 [914]. Также не было выявлено отрицательного влияния аспирина на течение беременности и родов по данным метаанализа (ОР 0,92; 0,71–1,19) [915].

При этом в ходе 2 исследований по типу «случай—контроль» были получены четкие данные, подтверждавшие, что прием НПВП и аспирина в течение беременности значительно увеличивает риск развития легочной гипертензии у новорожденных [916, 917].

Нет четких данных о влиянии сНПВП на течение беременности, родов и состояние новорожденного. Тем не менее, поскольку блокада ЦОГ-2 может очень существенно влиять на репродуктивные функции, применение НПВП этой группы в период зачатия и у беременных женщин недопустимо [907].

НПВП могут попадать в женское молоко, хотя их концентрация там очень мала [918, 919]. Так, в ходе клинических исследований показано, что при приеме цефекоксиба в молоко оказывается 0,23–0,3% полученной матерью дозы препарата [920–922]. При использовании кетопрофена это количество соответствует  $0,59 \pm 0,27\%$  [923], кеторолака — от 0,16 до 0,4% [924], индометацина — 0,18% [925]. Нет четких данных о том, что полученное младенцем минимальное количество препарата способно оказать какое-либо отрицательное действие на его организм. Тем не менее риск развития опасных осложнений у младенца не исключен. Поэтому кормящим женщинам при наличии настоятельной необходимости в приеме НПВП следует применять лекарства с коротким периодом полувыведения, причем лучше непосредственно перед кормлением (это снижает риск поступления препарата в молоко) [919, 926]. При этом препаратами выбора являются НПВП, апробированные для раннего детского возраста (такие как ибупрофен). Настоятельно рекомендуется тщательно оценивать состояние ребенка, получающего грудное вскармливание у матери, принимающей НПВП.

### **Заключение**

Применение нНПВП и сНПВП способно предотвращать или замедлять наступление овуляции. Частота развития этого побочного эффекта неизвестна (уровень С).

- Нет данных о том, что прием нНПВП в течение I и II триместра беременности оказывает тератогенный эффект.
- Прием нНПВП (включая аспирин) может повышать угрозу выкидыша и развития легочной гипертензии у новорожденного (уровни А, В).
- Применение сНПВП потенциально может отрицательно влиять на репродуктивную функцию человека, поэтому их использование в период зачатия и беременности противопоказано.
- Решение вопроса об использовании НПВП у беременной женщины в каждом конкретном случае возможно только после консультации опытного акушера-гинеколога, занимающегося ведением данной пациентки.
- Концентрация НПВП в молоке низкая (уровень А). Тем не менее их назначение кормящим женщинам нежелательно из-за потенциального риска для младенца. По жизненным показаниям возможно применение нНПВП с коротким периодом выведения, апробированных для раннего детского возраста. Кормление сразу после приема НПВП позволяет снизить риск поступления препарата в грудное молоко (уровень С).

### ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НПВП В ОНКОЛОГИИ

Возможность использования НПВП в онкологии определяется существенной ролью ЦОГ-2, которая активно экспрессируется опухолевыми клетками в процессах онкогенеза. С периульцерозной реакцией, сопровождающейся гиперпродукцией ПГ, связаны процессы, необходимые для перехода ранних диспластических изменений к формированию рака *in situ* – торможение клеточного апоптоза, усиление выработки факторов роста и подавление активности иммунокомпетентных клеток. ЦОГ-2-зависимыми процессами являются неоангиогенез, без которого невозможен пролиферация опухолевой ткани и ее инвазивный рост, а также активный синтез ТхА<sub>2</sub>, играющего важную роль в процессе метастазирования и фиксации опухолевых тромбов в здоровых тканях [927–932]. Для некоторых НПВП (целекоксиб) *in vitro* показан ЦОГ-2-независимый механизм подавления роста опухолевых клеток, связанный с влиянием на клеточный цикл и синтез ДНК (блокада Ca<sup>2+</sup> АТФазы эндоплазматического ретикулула, протеинкиназы 1, циклинзависимой киназы и карбоангидразы, и др.) [929, 933].

Снижение риска развития злокачественных опухолей у людей, длительно принимающих НПВП, было отмечено в ходе эпидемиологических и масштабных когортных наблюдательных исследований [934, 935]. По данным Health Professional Follow-up Study, среди 47 000 мужчин в возрасте 40–75 лет у регулярно принимавших аспирин более 2 раз в неделю на протяжении не менее 2 лет частота развития рака толстой кишки ниже на ~1/3 (ОР 0,68) по сравнению с лицами, не принимавшими этот препарат [935, 936]. Близкие данные получены в ходе Nurses Health Study (*n*=82 911). Среди женщин, принимавших аспирин не менее 4 раз в неделю, частота выявления рака толстой кишки оказалась ниже в 2 раза (расчетный риск 0,56), среди получавших иные НПВП в дозе не менее 2 таблеток в неделю – более чем на 25% (ОР 0,71) [935, 936].

Важной «мишенью» для использования НПВП рассматривается профилактика рака толстой кишки. Был проведен метаанализ 3 когортных исследований (суммарно 371 000 наблюдаемых лиц) и 8 исследований «случай–контроль» (суммарно 35 000 лиц), в которых оценивался риск развития рака толстой кишки на фоне длительного приема НПВП. Снижение риска развития новообразований составило ~30% (ОР 0,61; 0,48–0,77 по данным когортных исследований и 0,7; 0,63–0,78 по исследованиям «случай–контроль») [935].

Близкие данные были получены в ходе метаанализа 13 когортных исследований и 47 исследований «случай–контроль» в отношении рака иной локализации. Так, у принимавших аспирин в низких дозах или НПВП ОР развития рака пищевода составил соответственно 0,51 (0,38–0,69) и 0,65 (0,46–0,92), рака желудка – 0,73 (0,63–0,84) и 0,54 (0,39–0,75), рака молочной железы – 0,77 (0,66–0,88) и 0,77 (0,69–0,86) [937].

Снижение риска развития рака пищевода, по данным эпидемиологических исследований, показывает также метаанализ, посвященный этому вопросу [938]. Согласно данным небольшого российского исследования злокачественные опухоли пищевода и желудка существенно реже выявляются у больных, длительно (более 1 года) принимающих НПВП, по сравнению с лицами, не использующими НПВП [939].

Применение НПВП может тормозить развитие рака предстательной железы (РПЖ). В когортном исследовании были представлены результаты 10-летнего наблюдения за группой мужчин в возрасте 40–79 лет, имевших в семейном анамнезе РПЖ, страдающих доброкачественной гиперплазией простаты, хроническим простатитом,

хроническими инфекционными заболеваниями мочевыводящих путей и др. ( $n=1332$ ). РПЖ выявлен у 4% из 569 пациентов, принимавших НПВП (в том числе низкие дозы аспирина), среди 763 больных, не получавших НПВП, – у 9% ( $p=0,001$ ) [940].

Первый опыт клинического использования НПВП для профилактики развития опухолей толстой кишки был связан с лечением семейного аденоматозного полипоза, при котором была доказана эффективность сулиндака и целекоксиба [941–943].

Наибольший интерес представляет использование НПВП для профилактики рецидивов sporadic аденомы толстой кишки, поскольку эффективность этих препаратов была показана результатами серии хорошо организованных длительных РКИ: APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx,  $n=2585$ ), PreSAP (Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps,  $n=1561$ ) и APC (Adenoma Prevention with Celecoxib,  $n=2035$ ). Хотя 2 из них (APPROVe и APC) были прекращены из-за развития кардиоваскулярных осложнений, их результаты подтвердили химиотерапевтическое действие НПВП [944–946] (табл. 49).

Имеются данные об эффективности НПВП в профилактике рецидивов РПЖ. В работе R. Pruthi и соавт. [947] 12 больных РПЖ, перенесших простатэктомию и радиотерапию, у которых после лечения отмечалось существенное повышение маркера рецидива – уровня простат-специфического антигена (ПСА), в течение 12 мес получали целекоксиб в дозе 400 мг/сут. У 8 из 12 больных отмечалось снижение уровня ПСА или его стабилизация, свидетельствующее о подавлении роста опухолевой ткани.

Другая область прилжения НПВП – лечение тяжелых онкологических больных с раковой кахексией, развитие которой во многом определяется системной воспалительной реакцией и выбросом ПГ. Был проведен анализ состояния энергетического обмена у пациентов с опухолевой интоксикацией, на фоне длительного приема НПВП. Исходно у 123 онкологических больных энергетические затраты в покое составили  $23,3 \pm 0,1$  ккал/кг/сут, в то время как у 702 лиц не имеющих онкологической патологии (контрольная группа), –  $20,9 \pm 0,3$  ккал/кг/сут ( $p < 0,001$ ). После назначения НПВП (индометацин) уровень энергетических затрат практически нормализовался, при этом отмечалось достоверное снижение уровня СРБ и СОЭ [948].

Проспективное изучение эффективности НПВП у больных с раковой интоксикацией проведено V. Lai и соавт. [949]. Целекоксиб в дозе 400 мг/сут в течение 3 нед был назначен 11 больным с неоперабельными опухолями головы и шеи, а также ЖКТ перед началом стандартной химиотерапии. По сравнению с исходным уровнем исследователи отмечали четкое повышение индекса массы тела и уровня качества жизни больных.

НПВП широко используются в онкологической практике как анальгетическое средство [950]. По данным метаанализа 42 исследований (всего 3084 больных), НПВП достоверно уменьшают выраженность хронической онкологической боли и обладают опиоидсберегающим действием. Четких данных о преимуществах какого-либо представителя группы НПВП при лечении онкологической боли, полученных в ходе хорошо организованных РКИ, в настоящее время нет [951].

### **Заключение**

- Эффективность НПВП в профилактике развития и рецидивов злокачественных новообразований (по крайней мере ЖКТ) хорошо обоснована теоретически и подтверждена данными эпидемиологических и когортных наблюдательных исследований.

Таблица 49. Эффективность НПВП в профилактике онкологических заболеваний

Авторы, исследование	Характеристика исследования	Конечные точки	Результаты
G. Steinbach и соавт. [943]	77 больных с семейным полипозом. Группы: 1-я – прием целекоксиба, 800 мг, 2-я – целекоксиба, 200 мг, 3-я – плацебо	Уменьшение общего числа полипов толстой кишки через 6 мес, %	28% vs 12% vs 5% ( $p < 0,05$ )
PreSAP [944]	1561 больной после полипэктомии толстой кишки. Группы: 1-я – прием целекоксиба, 400 мг, 2-я – плацебо	Число >1 аденоматозного полипа толстой кишки (колоноскопия с биопсией) через 3 года, %; число прогрессирующих аденом через 3 года, %	36% vs 49% ( $p < 0,001$ ), 5,3% vs 10,4% ( $p < 0,001$ ) Нежелательные эффекты: ОР развития ИМ 1,3 (0,65–2,62)
APC [945]	2035 больных после полипэктомии толстой кишки. Группы: 1-я – прием целекоксиба, 400 мг, 2-я – целекоксиба, 800 мг, 3-я – плацебо	Число >1 аденоматозного полипа толстой кишки на момент завершения исследования, % (колоноскопия с биопсией была к 3-му году проведена у 75,7% больных)	60,7% vs 43,2% vs 37,5% ( $p < 0,001$ ) Нежелательные эффекты: ОР развития ИМ 2,6 (1,1–6,1) при дозе 400 мг/сут и 3,4 (1,5–7,9) при дозе 800 мг/сут

- Длительное применение НПВП (сулиндак, целекоксиб) позволяет снизить темпы прогрессирования заболевания при семейном аденоматозном полипозе и риск рецидивов sporadических аденоматозных полипов толстой кишки (уровень А). Имеется дозозависимость противоопухолевого эффекта НПВП (уровень В).

- Многолетний непрерывный прием сНПВП в высоких дозах для профилактики онкологических заболеваний ассоциируется с повышенным риском развития серьезных кардиоваскулярных осложнений (уровень А).

- НПВП являются эффективным средством для купирования хронической боли у онкологических больных (уровень А).

- Имеются данные, свидетельствующие об эффективности НПВП как дополнительного компонента традиционной химиотерапии. Прием НПВП способен уменьшить прогрессирование раковой кахексии (уровень В).

1. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). М.: Анко, 2000;142 с.
2. Schug S., Manopas A. Update on the role of non-opioids for postoperative pain treatment. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007;21(1):15—30.
3. Овечкин А.М., Свиридов С.В. Послеоперационная боль и обезболивание: современное состояние проблемы. Региональная анестезия и лечение острой боли. 2006 1:61—75.
4. Rodgers A., Walker N., Shug S. Reduction postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anesthesia: results from overview of randomized trial. *BMJ* 2000;321:1—12.
5. Camu F., Van Lersberghe C., Lauwers M. Cardiovascular risks and benefits of perioperative nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment. *Drugs* 1992;44(suppl 5):42—51.
6. Phillips D.M. JCAHO pain standart are unveiled. *JAMA* 2000;284:428—9.
7. Clark J.D. Chronic pain prevalence and analgesic prescribing in a general medical population. *J Pain Symp Manag* 2002;23:131—7.
8. NIH GUIDE. Directions in pain research. I. United States Government Printing Office, Washington DC. September 1998.
9. Roy R., Mitchael T. Survey of chronic pain in an elderly population. *Can Fam Physician* 1986;32:513—6.
10. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: Алмаз, 2006, 88 с.
11. Cooper R., Booker C., Spanswick C. What is pain management, and what its relevance to the rheumatologist? *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1133—7.
12. Ward M. Clinical measures in rheumatoid arthritis: which are useful in assessing patients? *J Rheumatology* 1994;21:17—27.
13. Fitzcharles M.-A., Almahrezi A., Shir Y. Pain. Understanding and challengers for the Rheumatologist. *Arthritis Rheum* 2005;52:3685—92.
14. Anti-rheumatic drugs Ed. E.C. Huskinson. Praeger, 1983.
15. Brooks P., Day R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: differences and similarities. *N Engl J Med* 1993;324:1716—25.
16. Brune K., Hinz B. The discovery and development of anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 2004;50:2391—9.
17. Emery P. Considerations for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy: benefits. *Scand J Rheumatol* 1996;25(suppl 105):5—12.
18. Simon D.L., Botting R.M., Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev* 2004;56:387—437.
19. Warner T.D., Mitchel J.A. Cyclooxygenase: new isoforms, new inhibitors, and new lessons from clinic. *FASEB J* 2004;18:790—804.
20. Schaible H.-G., Ebersberger A., von Banchet G. Mechanism of pain in arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:343—54.
21. Sciuilli M., Capone M., Tacconelli S., Partignani P. The future of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in the treatment of inflammation and pain. *Pharmacology Reports* 2—5;57 (suppl):66—85.
22. Fitzgerald G., Patrono C. The Coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *New Engl J Med* 2001;345:433—42.
23. Rainsford K. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem* 2007;42:3—27.
24. Menter D. Cyclooxygenase 2 selective inhibitors in cancer treatment and prevention. *Expert Opin Invest Drugs* 2002;11:1749—64.
25. Szekely C., Thorne J., Zandi P. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of Alzheimer's disease: a systemic review. *Neuroepidemiology* 2004;23:159—69.
26. Koo B.-K., Kim Y.-S., Park K.-W. et al. Effect of celecoxib on restenosis after coronary angioplasty with a Taxus stent (COREA-TAXUS trial): an open-label randomised controlled study. *Lancet* 2007;370:567—74.
27. Lain L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in high-risk patient. *Gastroenterology* 2001;120:594—606.
28. Fosbo E., Gislason G., Jacobsen S. et al. The pattern of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from 1997 to 2005: a nationwide study on 4.6 million people. *Pharmacoepidemiol*

- Drug Saf 2008 Mar 28. [Epub ahead of print].
29. Tegered I., Pfeilschifter J., Geisslinger G. Cyclooxygenase-independent actions of cyclooxygenase inhibitors. *FASEB J* 2001;15:2057–72.
30. Harris R. Cyclooxygenase-2 (cox-2) and the inflammogenesis of cancer. *Subcell Biochem.* 2007;42:93–126.
31. Lipsky P.E., Brooks P., Crofford L.J. et al. Unresolved issues in the role of cyclooxygenase-2 in normal physiologic processes and disease. *Arch Intern Med* 2000;160:913–20.
32. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в медицине в начале 21 века. *PMЖ* 2003;11:375–78.
33. Wallace J. COX-2: a pivotal enzyme in mucosal protection and resolution of inflammation. *The Sci World J* 2006;6:577–88.
34. Belton O., Fitzgerald D.J. Cyclooxygenase isoform and atherosclerosis. Expert reviews in molecular medicine. <http://www.expertreviews.org/>
35. Cippollone F., Rocca B., Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherothrombosis. *Arteriol Thromb Vasc Biol* 2004;24:246–55.
36. Насонов Е.Л. Циклооксигеназа 2 и кардиоваскулярная патология. *Сердце* 2004;4:209–12.
37. Linton M., Fazio S. Cyclooxygenase-2 and inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:116–29.
38. Green K., Drvota V., Vesterqvist O. Pronounced reduction of in vivo prostaglandin synthesis in humans by acetaminofen (paracetamol). *Prostaglandins* 1989;37:311–5.
39. Davies N., Good R., Roupe K., Yanez J. Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splicing error? — not as easy as 1, 2, 3. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2004;7:217–26.
40. Bousquet E., Tirendi S., Bonina F. Bioavailability of two formulations of acetylsalicylic acid gums. *Pharmazie* 1992;47(8):607–9.
41. Woodford D., Lesko L. Relative bioavailability of aspirin gum. *J Pharm Sci* 1981;70(12):1341–3.
42. Claman H. Mouth ulcers associated with prolonged chewing of gum containing aspirin. *JAMA* 1967;202(7):651–2.
43. Tuomilehto H., Kokki H., Tuovinen K. Comparison of intravenous and oral ketoprofen for postoperative pain after adenoidectomy in children. *Br J Anaesth* 2000;85(2):224–7.
44. Daniels S., Grossman E., Kuss M. et al. A double-blind, randomized comparison of intramuscularly and intravenously administered parecoxib sodium versus ketorolac and placebo in a post-oral surgery pain model. *Clin Ther* 2001;23(7):1018–31.
45. Grant A. Intramuscular injections in rheumatology: risks and opportunities. *Sem Hop* 1983;59(9):625–6.
46. Auvinet B., Ziller R., Appelboom T., Velicitat P. Comparison of the onset and intensity of action of intramuscular meloxicam and oral meloxicam in patients with acute sciatica. *Clin Ther* 1995;17(6):1078–98.
47. Bosch H., Sigmund R., Hettich M. Efficacy and tolerability of intramuscular and oral meloxicam in patients with acute lumbago: a comparison with intramuscular and oral piroxicam. *Curr Med Res Opin* 1997;14(1):29–38.
48. Dougados M., Listrat V., Duchesne L., Amor B. Comparative efficacy of ketoprofen related to the route of administration (intramuscular or per os). A double-blind study versus placebo in rheumatoid arthritis. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1992;59(11):769–73.
49. Radhofer-Welte S., Dittrich P., Simin M., Branebjerg P. Comparative bioavailability of lornoxicam as single doses of quick-release tablet, standard tablet and intramuscular injection: a randomized, open-label, crossover phase I study in healthy volunteers. *Clin Drug Investig* 2008;28(6):345–51.
50. Prado J., Daza R., Chumbes O. et al. Antipyretic efficacy and tolerability of oral ibuprofen, oral dipyrone and intramuscular dipyrone in children: a randomized controlled trial. *Sao Paulo Med J* 2006;124(3):135–40.
51. Wright J., Price S., Watson W. NSAID use and efficacy in the emergency department: single doses of oral ibuprofen versus intramuscular ketorolac. *Ann Pharmacother* 1994;28(3):309–12.
52. Brown C., Moodie J., Dickie G. et al. Analgesic efficacy and safety of single-dose oral and intramuscular ketorolac tromethamine for postoperative pain. *Pharmacotherapy* 1990;10:59–70.
53. Moore N. Diclofenac potassium 12.5mg

- tablets for mild to moderate pain and fever: a review of its pharmacology, clinical efficacy and safety. *Clin Drug Investig* 2007;27(3):163–95.
54. Davis M., Walsh D., LeGrand S., Naughton M. Symptom control in cancer patients: the clinical pharmacology and therapeutic role of suppositories and rectal suspensions. *Support Care Cancer* 2002;10(2):117–38.
55. Kokki H., Tuomilehto H., Tuovinen K. Pain management after adenoidectomy with ketoprofen: comparison of rectal and intravenous routes. *Br J Anaesth* 2000;85(6):836–40.
56. Pinto Pereira L., Chen D., Clement Y., Simeon D. Analgesic effects of diclofenac suppository and injection after preoperative administration. *Int J Clin Pharmacol Res* 1999;19(2):47–51.
57. Gizzi G., Villani V., Brandi G. et al. Ano-rectal lesions in patients taking suppositories containing non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). *Endoscopy* 1990;22(3):146–58.
58. Van Nieuwenhove K., Van Herreweghe I., Haentjens M. et al. Ulcers of the rectal mucosa caused by suppositories containing acetylsalicylic acid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25(4):430–1.
59. Arya N., Hawe M., Ozo C. Diclofenac suppositories and acute ischaemic proctitis. *Ulster Med J* 2004;73(1):63–4.
60. Lockey A. Patient preference for route of diclofenac. *Injury* 1998;29(2):99–100.
61. Price M., Price F. Efficacy of topical ketorolac tromethamine 0.4% for control of pain or discomfort associated with cataract surgery. *Curr Med Res Opin* 2004;20(12):2015–9.
62. Furst D. Are there significant differences among nonsteroidal antiinflammatory drugs? Comparing acetylated salicylate, non-acetylated salicylate, and nonacetylated nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1994;37:1–9.
63. Walker J., Sheather-Reid R., Carmody J. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: Support for the concept of 'responders' and 'non-responders'. *Arthritis Rheum* 1997;40:1944.
64. Табеева Г.П. Практический подход к ведению больных с мигренью. *РМЖ* 2008;17:1129.
65. Fumal A., Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. *Lancet Neurol* 2008;7(1):70–83.
66. Farinelli I., Martelletti P. Aspirin and tension-type headache. *J Headache Pain* 2007;8(1):49–55.
67. Mett A., Tfelt-Hansen P. Acute migraine therapy: recent evidence from randomized comparative trials. *Curr Opin Neurol* 2008;21(3):331–7.
68. Linde M. Migraine: a review and future directions for treatment. *Acta Neurol Scand* 2006;114(2):71–83.
69. Codispoti J., Prior M., Fu M. et al. Efficacy of nonprescription doses of ibuprofen for treating migraine headache: a randomized controlled trial. *Headache* 2001;41(7):665–79.
70. Lampl C., Voelker M., Diener H. Efficacy and safety of 1,000 mg effervescent aspirin: individual patient data meta-analysis of three trials in migraine headache and migraine accompanying symptoms. *J Neurol* 2007;254(6):705–12.
71. Suthisang C., Poolsup N., Kittikuluth W. et al. Efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment: systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2007;41(11):1782–91.
72. Diener H., Lampl C., Reimnitz P., Voelker M. Aspirin in the treatment of acute migraine attacks. *Expert Rev Neurother* 2006;6(4):563–73.
73. Engindeniz Z., Demircan C., Karli N. et al. Intramuscular tramadol vs. diclofenac sodium for the treatment of acute migraine attacks in emergency department: a prospective, randomised, double-blind study. *J Headache Pain* 2005;6(3):143–48.
74. Kubitzek F., Ziegler G., Gold M. et al. Low-dose diclofenac potassium in the treatment of episodic tension-type headache. *Eur J Pain* 2003;7(2):155–62.
75. Misra U., Kalita J., Yadav R. Rizatriptan vs. ibuprofen in migraine: a randomised placebo-controlled trial. *J Headache Pain* 2007;8(3):175–9.
76. Diener H., Montagna P., Gacs G. et al. Efficacy and tolerability of diclofenac potassium sachets in migraine: a randomized, double-blind, cross-over study in comparison with diclofenac potassium tablets and placebo. *Cephalalgia* 2006;26(5):537–47.
77. No authors listed. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. *Cephalalgia*



- 1999;19(4):232–40.
78. Loo C., Tan H., Teh H., Raymond A. Randomised, open label, controlled trial of celecoxib in the treatment of acute migraine. *Singapore Med J* 2007;48(9):834–9.
79. Goldstein J., Silberstein S., Saper J. et al. Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study. *Headache* 2006;46(3):444–53.
80. Peroutka S., Lyon J., Swarbrick J. et al. Efficacy of diclofenac sodium softgel 100 mg with or without caffeine 100 mg in migraine without aura: a randomized, double-blind, crossover study. *Headache* 2004;44(2):136–41.
81. Krymchantowski A., Jevoux C. The experience of combining agents, specially triptans and non steroidal anti-inflammatory drugs, for the acute treatment of migraine — a review. *Recent Patents CNS Drug Discov* 2007;2(2):141–4.
82. Brandes J., Kudrow D., Stark S. et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA* 2007;297(13):1443–54.
83. Allais G., Castagnoli Gabellari I., De Lorenzo C. et al. Menstrual migraine: clinical and therapeutic aspects. *Expert Rev Neurother* 2007;7(9):1105–20.
84. Marsala F., Cavrini P., Bufalino L., Gardini F. Treatment of acute pain of ureteral and biliary colic with naproxen sodium administered by the parenteral route. *Int J Clin Pharmacol Res* 1986;6(6):495–500.
85. Shokeir A. Renal colic: new concepts related to pathophysiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Urol* 2002;12(4):263–9.
86. Smally A. Analgesia in renal colic. *Ann Emerg Med* 1997;29:296.
87. Labrecque M., Dostaler L.-P., Rouselle R. et al. Efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of acute renal colic. *Arch Intern Med* 1994;154:1381–3.
88. Anez M., Martinez D., Pacheco J. et al. Indomethacin in the treatment of acute cholecystitis and biliary colic. *G E N* 1991;45(1):32–7.
89. Akriviadis E., Hatzigavriel M., Kapnias D. et al. Treatment of biliary colic with diclofenac: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997;113(1):225–31.
90. Dula D., Anderson R., Wood G. A prospective study comparing i.m. ketorolac with i.m. meperidine in the treatment of acute biliary colic. *J Emerg Med* 2001;20(2):121–4.
91. Henderson S., Swadron S., Newton E. Comparison of intravenous ketorolac and meperidine in the treatment of biliary colic. *J Emerg Med* 2002;23(3):237–41.
92. Edwards J., Meseguer F. Faura C. et al. Single dose dipyrrone for acute renal colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD003867.
93. Kumar A., Deed J., Bhasin B. et al. Comparison of the effect of diclofenac with hyoscine-N-butylbromide in the symptomatic treatment of acute biliary colic. *ANZ J Surg* 2004;74(7):573–6.
94. Snir N., Moskovitz B., Nativ O. et al. Papaverine hydrochloride for the treatment of renal colic: an old drug revisited. A prospective, randomized study. *J Urol* 2008;179(4):1411–4.
95. Holdgate A., Pollock T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus opioids for acute renal colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;18;(2):CD004137.
96. Goldman G., Kahn P., Alon R., Wiznitzer T. Biliary colic treatment and acute cholecystitis prevention by prostaglandin inhibitor. *Dig Dis Sci* 1989;34(6):809–11.
97. Sanchez-Carpena J., Dominguez-Hervella F., Garcia I. et al. Comparison of intravenous dexketoprofen and dipyrrone in acute renal colic. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(8):751–60.
98. Arnau J., Cami J., Garcia-Alonso F. et al. Comparative study of the efficacy of dipyrrone, diclofenac sodium and pethidine in acute renal colic. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:543–6.
99. Martin Carrasco C., Rodriguez Vasquez M., Palacios Garcia R. A double-blind study of analgesic efficacy in kidney colic of the combination of dipyrrone and spasmolytic with ketorolac trometamol. *Arch. Esp. Urol* 1993;46:763–8.
100. Thompson J., Pike J., Chumas P., Rundle J. Rectal diclofenac compared with pethidine injection in acute renal colic. *BMJ* 1989;299:1140–1.
101. Lee C., Gnanasegaram D., Maloba M. Best evidence topic report. Rectal or intravenous non-steroidal anti-inflammatory drugs in acute renal colic. *Emerg Med J* 2005;22(9):653–4.

102. Safdar B., Degutis L., Landry K. et al. Intravenous morphine plus ketorolac is superior to either drug alone for treatment of acute renal colic. *Ann Emerg Med* 2006; 48(2):173—81.
103. Durain D. Primary dysmenorrhea: assessment and management update. *J Midwifery Womens Health* 2004;49(6):520—8.
104. Dawood M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and changing attitudes toward dysmenorrhea. *Am J Med* 1988;84(5A):23—9.
105. Milsom I., Minic M., Dawood M. et al. Comparison of the efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen and naproxen sodium with ibuprofen, acetaminophen, and placebo in the treatment of primary dysmenorrhea: a pooled analysis of five studies. *Clin Ther* 2002;24(9):1384—400.
106. Marjoribanks J., Proctor M., Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001751.
107. Letzel H., MOgard Y., Lamarca R. et al. The efficacy and safety of aceclofenac versus placebo and naproxen in women with primary dysmenorrhoea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;Dec;129(2):162—8.
108. De Mello N., Baracat E., Tomaz G. et al. Double-blind study to evaluate efficacy and safety of meloxicam 7.5 mg and 15 mg versus mefenamic acid 1500 mg in the treatment of primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(7): 667—73.
109. Lopez Rosales C., Cisneros Lugo J., Romo Enciso L. et al. Nimesulide in the treatment of primary dysmenorrhea. Comparative clinical evaluation with mefenamic acid and fentiazac. *Ginecol Obstet Mex* 1989;57:196—201.
110. Lethaby A., Augood C., Duckitt K., Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;17(4):CD000400.
111. Koester M., Spindler K. Pharmacologic agents in fracture healing. *Clin Sports Med* 2006;25(1):63—73.
112. Ivins D. Acute ankle sprain: an update. *Am Fam Physician* 2006;74(10):1714—20.
113. Edwards J., Oldman A., Smith L. Single dose oral aspirin for acute pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD002067.
114. Facchini R., Selva G., Peretti G. Tolerability of nimesulide and ketoprofen in paediatric patients with traumatic or surgical fractures. *Drugs* 1993;46 (suppl 1):238—41.
115. Kayali C., Agus H., Surer L., Turgut A. The efficacy of paracetamol in the treatment of ankle sprains in comparison with diclofenac sodium. *Saudi Med J* 2007;28(12):1836—9.
116. Dalton J., Schweinle J. Randomized controlled noninferiority trial to compare extended release acetaminophen and ibuprofen for the treatment of ankle sprains. *Ann Emerg Med* 2006;48(5):615—23.
117. Heere L. Piroxicam in acute musculoskeletal disorders and sports injuries. *Am J Med* 1988;84(5A):50—5.
118. Clark E., Plint A., Correll R. et al. A randomized, controlled trial of acetaminophen, ibuprofen, and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma. *Pediatrics* 2007;119(3):460—7.
119. Peloso P., Gross A., Haines T. et al. Medicinal and injection therapies for mechanical neck disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jul 18;(3):CD000319.
120. Petrella R., Ekman E., Schuller R., Fort J. Efficacy of celecoxib, a COX-2-specific inhibitor, and naproxen in the management of acute ankle sprain: results of a double-blind, randomized controlled trial. *Clin J Sport Med* 2004;14(4):225—31.
121. Ekman E., Fiechtner J., Levy S., Fort J. Efficacy of celecoxib versus ibuprofen in the treatment of acute pain: a multicenter, double-blind, randomized controlled trial in acute ankle sprain. *Am J Orthop* 2002;31(8): 445—51.
122. Ekman E., Ruoff G., Kuehl K. et al. The COX-2 specific inhibitor Valdecoxib versus tramadol in acute ankle sprain: a multicenter randomized, controlled trial. *Am J Sports Med* 2006;34(6):945—55.
123. Henker R. Evidence-based practice: fever-related interventions. *Am J Crit Care* 1999;8:481—7.
124. Bachert C., Chuchalin A., Eisebitt R. et al. Aspirin compared with acetaminophen in the treatment of fever and other symptoms of upper respiratory tract infection in adults: a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, single-dose, 6-hour dose-

- ranging study. *Clin Ther* 2005;27(7):993–1003.
125. Grebe W., Ionescu E., Gold M. et al. A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled, parallel-group comparison of diclofenac-K and ibuprofen for the treatment of adults with influenza-like symptoms. *Clin Ther* 2003;25(2):444–58.
  126. Vargas R., Maneatis T., Bynum L. et al. Evaluation of the antipyretic effect of ketorolac, acetaminophen, and placebo in endotoxin-induced fever. *J Clin Pharmacol* 1994;34:848–53.
  127. Baevsky R., Nyquist S., Roy M., Smithline H. Antipyretic effectiveness of intravenous ketorolac tromethamine. *J Emerg Med* 2004;26:407–10.
  128. Polidori G., Titti G., Pieragostini P. et al. A comparison of nimesulide and paracetamol in the treatment of fever due to inflammatory diseases of the upper respiratory tract in children. *Drugs* 1993;46 (suppl 1):231–3.
  129. Cunietti E., Monti M., Vignano A. et al. Nimesulide in the treatment of hyperpyrexia in the aged. Double-blind comparison with paracetamol. *Arzneimittelforschung* 1993;43(2):160–2.
  130. Dohi K., Jimbo H., Ikeda Y. et al. Pharmacological brain cooling with indomethacin in acute hemorrhagic stroke: antiinflammatory cytokines and antioxidative effects. *Acta Neurochir Suppl* 2006;96:57–60.
  131. Cormio M., Citerio G. Continuous low dose diclofenac sodium infusion to control fever in neurosurgical critical care. *Neurocrit Care* 2007;6(2):82–9.
  132. Oborilova A., Mayer J., Pospisil Z., Koristek Z. Symptomatic intravenous antipyretic therapy: efficacy of metamizol, diclofenac, and propacetamol. *J Pain Symptom Manage* 2002;24(6):608–15.
  133. Осипова Н.А., Петрова Е.В., Ермолаев П.М., Береснев В.А. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении послеоперационной боли у онкологических больных. *Фарматека* 2006;6:74–9.
  134. Овечкин А.М., Свиридов С.В. Послеоперационная боль и обезболивание: современное состояние проблемы. *Региональная анестезия и лечение острой боли* 2006;1:61–75.
  135. Mather L. Do the pharmacodynamics of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs suggest a role in the management of postoperative pain? *Drugs* 1992;44 (suppl 5):1–12.
  136. White P. Multimodal analgesia: its role in preventing postoperative pain. *Curr Opin Investig Drugs* 2008;9(1):76–82.
  137. Ochroch E., Mardini I., Gottschalk A. What is the role of NSAIDs in pre-emptive analgesia? *Drugs* 2003;63(24):2709–23.
  138. Stephens J., Pashos C., Haider S., Wong J. Making progress in the management of postoperative pain: a review of the cyclooxygenase 2-specific inhibitors. *Pharmacotherapy* 2004;24(12):1714–31.
  139. Barratt S., Smith R., Kee A. et al. Multimodal analgesia and intravenous nutrition preserves total body protein following major upper gastrointestinal surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27(1):15–22.
  140. Asoh T., Shirasaka C., Uchida I., Tsuji H. Effects of indomethacin on endocrine responses and nitrogen loss after surgery. *Ann Surg* 1987;206(6):770–6.
  141. Chambrier C., Chassard D., Bienvenu J. et al. Cytokine and hormonal changes after cholecystectomy. Effect of ibuprofen pretreatment. *Ann Surg* 1996;224(2):178–82.
  142. Hong J. The effect of preoperative ketorolac on WBC response and pain in laparoscopic surgery for endometriosis. *Yonsei Med J* 2005;46(6):812–17.
  143. Macario A., Lipman A. Ketorolac in the era of cyclooxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of efficacy, side effects, and regulatory issues. *Pain Med* 2001;2(4):336–51.
  144. Marret E., Kurdi O., Zufferey P., Bonnet F. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects. *Anesthesiology* 2005;102:1249–60.
  145. Elia N., Lysakowski C., Tramer M. Does multimodal analgesia with acetaminophen, non-steroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of Randomized Trials. *Anesthesiology* 2005;103(6),1296–304.
  146. Cepeda M., Carr D., Miranda N. et al. Comparison of morphine, ketorolac, and their

- combination for postoperative pain: results from a large, randomized, double-blind trial. *Anesthesiology* 2005;103(6):1225–32.
147. Maddali M., Kurian E., Fahr J. Extubation time, hemodynamic stability, and postoperative pain control in patients undergoing coronary artery bypass surgery: an evaluation of fentanyl, remifentanyl, and nonsteroidal antiinflammatory drugs with propofol for perioperative and postoperative management. *J Clin Anesth* 2006;18(8):605–10.
148. Fayaz M., Abel R., Pugh S. et al. Opioid-sparing effects of diclofenac and paracetamol led to improved outcomes after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18(6):742–7.
149. Varrassi G., Marinangeli F., Agro F. et al. Double-blinded evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with patient-controlled analgesia morphine: analgesic efficacy and tolerability after gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1999;88:611.
150. Fourcade O., Sanchez P., Kern D. et al. Propacetamol and ketoprofen after thyroidectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22(5):373–7.
151. Bradley R., Ellis P., Thomas P. et al. A randomized clinical trial comparing the efficacy of ibuprofen and paracetamol in the control of orthodontic pain. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007;132(4):511–7.
152. Ilias W., Jansen M. Pain control after hysterectomy: an observer-blind, randomised trial of lornoxicam versus tramadol. *Br J Clin Pract* 1996;50(4):197–202.
153. Balestrieri P., Simmons G., Hill D. et al. The effect of intravenous ketorolac given intraoperatively versus postoperatively on outcome from gynecologic abdominal surgery. *J Clin Anesth* 1997;9(5):358–64.
154. Осипова Н.А., Петрова В.В., Береснев В.А. Превентивная анальгезия: новая тенденция в анестезиологии. Идея, рожденная и развитая в Институте онкологии им. П.А. Герцена. *Анест реаним* 1999;6:13–8.
155. Ekman E., Wahba M., Ancona F. Analgesic efficacy of perioperative celecoxib in ambulatory arthroscopic knee surgery: a double-blind, placebo-controlled study. *Arthroscopy* 2006;22(6):635–2.
156. Reuben S., Buvenandran A., Katz B., Kroin J. A prospective randomized trial on the role of perioperative celecoxib administration for total knee arthroplasty: improving clinical outcomes. *Anesth Analg* 2008;106(4):1258–64.
157. Cheung R., Krishnaswami S., Kowalski K. Analgesic efficacy of celecoxib in postoperative oral surgery pain: a single-dose, two-center, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007;29 (suppl):2498–510.
158. Петрова В.В., Осипова Н.А., Береснев В.А. и др. Лорноксикам (ксефокам) как средство для предупреждения и лечения послеоперационной боли среди других нестероидных противовоспалительных препаратов. *Анест реаним* 2005;5:39–43.
159. Reuben S., Ekman E. The effect of cyclooxygenase-2 inhibition on analgesia and spinal fusion. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(3):536–2.
160. Meunier A., Lisander B., Good L. Effects of celecoxib on blood loss, pain, and recovery of function after total knee replacement: a randomized placebo-controlled trial. *Acta Orthop* 2007;78(5):661–7.
161. Straube S., Derry S., McQuay H., Moore R. Effect of preoperative Cox-II-selective NSAIDs (coxibs) on postoperative outcomes: a systematic review of randomized studies. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(5):601–13.
162. Ong K., Tan J. Preoperative intravenous tramadol versus ketorolac for preventing postoperative pain after third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33(3):274–8.
163. Gillberg L., Harsten A., Stahl L. Preoperative diclofenac sodium reduces post-laparoscopy pain. *Can J Anaesth* 1993;40(5 Pt 1):406–8.
164. Voccara G., Chaumeron A., Pouzeratte Y., Mann C. The preoperative administration of ketoprofen improves analgesia after laparoscopic cholecystectomy in comparison with propacetamol or postoperative ketoprofen. *Br J Anaesth* 2005;94(3):347–51.
165. Ong K., Tan J. Preoperative intravenous tramadol versus ketorolac for preventing postoperative pain after third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33(3):274–8.
166. Jokela R., Ahonen J., Tallgren M. et al. Premedication with pregabalin 75 or 150 mg with

- ibuprofen to control pain after day-case gynaecological laparoscopic surgery. *Br J Anaesth* 2008;100(6):834–40.
167. Sener M., Yilmazer C., Yilmaz I. et al. Patient-controlled analgesia with lornoxicam vs. dipyrone for acute postoperative pain relief after septorhinoplasty: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25(3):177–82.
168. Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery. *Clin J Pain* 2007;23(7):565–70.
169. Olmedo M.V., Galvez R., Vallecillo M. Double-blind parallel comparison of multiple doses of ketorolac, ketoprofen and placebo administered orally to patients with postoperative dental pain. *Pain* 2001;90(1–2):135–41.
170. Patricinio L., Rangel M., Miziare G. et al. A comparative study between ketorolac and ketoprofen in postoperative pain after uvulopalatopharyngoplasty. *Rev Bras Otorringolaringol* 2007;73(3):339–42.
171. Romsing J., Moiniche S. A systematic review of COX-2 inhibitors compared with traditional NSAIDs, or different COX-2 inhibitors for postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:525–46.
172. Barden J., Edwards J., McQuay H., Moore R. Single dose oral celecoxib for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD004233.
173. Mason L., Edwards J., Moore R., McQuay H. Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;18(4):CD004234.
174. Barden J., Edwards J., Moore R., McQuay H. Single dose oral diclofenac for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD004768.
175. Hurley R., Cohen S., Williams K. et al. The analgesic effects of perioperative gabapentin on postoperative pain: a meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31(3):237–47.
176. Gilron I. Gabapentin and pregabalin for chronic neuropathic and early postsurgical pain: current evidence and future directions. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20(5):456–72.
177. Reuben S., Buvanendran A., Kroin J., Raghunathan K. The analgesic efficacy of celecoxib, pregabalin, and their combination for spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2006;103:1271–7.
178. Turan A., White P., Karamanlioglu B. et al. Gabapentin: an alternative to the cyclooxygenase-2 inhibitors for perioperative pain management. *Anesth Analg* 2006;102(1):175–81.
179. Curatolo M., Svetlicic G. Drug combinations in pain treatment: A review of the published evidence and a method for finding the optimal combination. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2002;16:507–19.
180. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008.
181. Kinkade S. Evaluation and Treatment of Acute Low Back Pain. *Am Fam Phys* 2007;75(8):1181–8.
182. Ward M. Clinical measures in rheumatoid arthritis: which are useful in assessing patients? *J Rheumatology* 1994;21:17–27.
183. Kean W., Buchanan W. The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective. *Inflammopharmacology* 2005;13(4):343–70.
184. Filho J. Multicenter study of piroxicam in the treatment of acute musculoskeletal diseases involving 3011 patients. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1983;6(1):119–25.
185. Giordano N., Ceconami L., Gelli R. et al. Ketoprofen efficacy and tolerance in simple painful shoulder. *Clin Ter* 1992;141(7):15–22.
186. Wober W. Comparative efficacy and safety of nimesulide and diclofenac in patients with acute shoulder, and a meta-analysis of controlled studies with nimesulide. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38 (suppl) 1:33–8.
187. Lecomte J., Buyse H., Taymans J., Monti T. Treatment of tendinitis and bursitis: a comparison of nimesulide and naproxen sodium in a double-blind parallel trial. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1994;14(4):29–32.
188. Vidal L., Kneer W., Baturone M., Sigmund R. Meloxicam in acute episodes of soft-tissue rheumatism of the shoulder. *Inflamm Res* 2001; 50 (suppl 1):24–9.
189. Petri M., Huffman S., Waser G. et al. Celecoxib effectively treats patients with acute shoulder tendinitis/bursitis. *J Rheumatol*

- 2004;31:1614—20.
190. Mason L., Moopre R., Edwards J. et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systemic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2004;5:28.
191. Roelofs P., Deyo R., Koes B. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;23(1):CD000396.
192. Van Tulder M., Scholten R., Koes B., Deyo R. WITHDRAWN: Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18(2):CD000396.
193. Assendelft W., Morton S., Yu E. et al. Spinal manipulative therapy for low back pain. *Cochrane Database Syst. Rev* 2004;1:CD000447.
194. Furlan A., Brosseau L., Imamura M., Irvin E. Massage for low back pain. *Cochrane Database Syst. Rev* 2002;2:CD001929.
195. Van Talder M., Touray T., Furlan A. et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst. Rev* 2003;2:CD004252.
196. Martell B., O'Connor P., Kerns R. et al. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy and association with addiction. *Ann Intern Med* 2007;146(2):116—27.
197. O'Donnell J., Ekman E., Spalding W., McCabe D. Analgesic effectiveness, tolerability, and safety of celecoxib versus tramadol in patients with chronic low back pain. *ACR*, 2007.
198. Metscher B., Kübler U., Jahnel-Kracht H. Dexametoprolen-trometamol and tramadol in acute lumbago. *Fortschr Med Orig* 2001;118(4):147—51.
199. Dreiser R., Marty M., Ionescu E. et al. Relief of acute low back pain with diclofenac-K 12.5 mg tablets: a flexible dose, ibuprofen 200 mg and placebo-controlled clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003;41(9):375—85.
200. Schattenkirchner M., Milachowski K. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinates in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol* 2003;22(2):127—35.
201. Zippel H., Wagenitz A. A multicentre, randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of intramuscular dexketoprofen versus diclofenac in the symptomatic treatment of acute low back pain. *Clin Drug Investig* 2007;27(8):533—43.
202. Yakhno N., Guekht A., Skoromets A. et al. Analgesic efficacy and safety of lornoxicam quick-release formulation compared with diclofenac potassium: randomised, double-blind trial in acute low back pain. *Clin Drug Investig* 2006;26(5):267—27.
203. Colberg K., Hettich M., Sigmund R., Degner F. The efficacy and tolerability of an 8-day administration of intravenous and oral meloxicam: a comparison with intramuscular and oral diclofenac in patients with acute lumbago. German Meloxicam Ampoule Study Group. *Curr Med Res Opin* 1996;13:363—77.
204. Dreiser R., Le Parc J., Velicitat P., Lleu P. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm Res* 2001;50 (suppl 1):17—23.
205. Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L., Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine* 2000;25(12):1579—85.
206. Dietrich I., Ralha L., Chahade W. et al. Efficacy and tolerability of celecoxib 200 mg bid versus diclofenac 75 mg bid in acute low back pain. *Ann Rheum Dis* 2006;65(suppl II):238.
207. Фармакотерапия ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
208. American college of rheumatology subcommittee on rheumatoid arthritis uidelines. guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328—46.
209. Combe B., Landewe R., Lukas C. et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis* 5 Jan 2006.
210. Paulus H., Di Primeo D., Sharp J. et al. Patient retention and hand-wrist radiograph progression of rheumatoid arthritis during a 3-year prospective study that prohibited DMARD. *J Rheumatol* 2004;31(3):470—81.

211. Alonso-Ruiz A., Pijoan J., Ansuategui E. et al. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:52.
212. Karateev D., Karateev A., Luchikhina L. The need of use of NSAIDs in patients with early and long-standing rheumatoid arthritis, *ACR*, 2008, THU0403.
213. Wienecke T., Gotzche P. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Library* 2004; CD003789.
214. Garner S., Fidan D., Frankish R. et al. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003789.
215. Simon L., Weaver A., Graham D. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized control trial. *JAMA* 1999;282:1921—8.
216. Emery P., Zeidler H., Kvien T. et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomized double-blind comparison. *Lancet* 1999;354:2106—11.
217. Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343(21):1520—8.
218. Gotzsche P., Johansen H. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD000189.
219. Van Everdingen A., Jacobs J., Siewertsz van Reesema D., Bijlsma J. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;136(1):1—12.
220. Capell H., Madhok R., Hunter J. et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2004;63(7):797—803.
221. Goodson N., Brookhart M., Symmons D. et al. Non-steroidal anti-inflammatory Drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: Results from a primary care based inception cohort of patients. *Ann Rheum Dis* 2008 Apr 13. [Epub ahead of print].
222. Bernatsky S., Hudson M., Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(5):677—80.
223. Martin-Mola E., Gijon-Banos J., Ansoleaga J. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1995;15(3):111—6.
224. Furst D., Kolba K., Fleischmann R. et al. Dose response and safety study of meloxicam up to 22.5 mg daily in rheumatoid arthritis: a 12 week multicenter, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac. *J Rheumatol* 2002;29(3):436—46.
225. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите. *РМЖ* 2006;16:24—9.
226. Бунчук Н.В. Анкилозирующий спондилит: новые возможности и перспективы фармакотерапии. *Фарматека* 2006;6:26—31.
227. Song I., Poddubnyy D., Rudwaleit M., Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis & Rheum* 2008;58(4):929—38.
228. Zochling J., van der Heijde D., Burgos-Vargas R. et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondilitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442—52.
229. Zochling J., van der Heijde D., Dougados M., Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondilitis: a systemic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondilitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:424—32.
230. Pal B. Use of simple analgetics in the treatment of ankylosing spondilitis. *Br J Rheumatol* 1987;26:207—9.
231. Batlle-Gualda E., Figueroa M., Ivorra J. et al. The efficacy and tolerability of aceclofenac in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: A multicenter controlled clinical trial. *J Rheumatol* 1996;23:7.
232. Dougados M., Gueguen A., Nakache J. et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6

- weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(3):23544.
233. Sieper J., Kloppsch T., Richter M. et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis* 2008;67(3):323–9.
234. Barkhuizen A., Steinfeld S., Robbins J. et al. Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol* 2006;33:1805–12.
235. Kvein T., Bjorneboe O., Gran J. et al. Celecoxib and diclofenac have comparable efficacy in ankylosing spondylitis: results from a norwegian multicenter, 12 week, double-blind, randomized trial. *Ann Rheum Dis* 2006;65 (suppl II):531(SAT0266 abstr).
236. Wanders A., Heijde D., Landewe R. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756–65.
237. Zhang W., Doherty M., Leeb B. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66(3):377–88.
238. Zhang W., Doherty M., Arden N. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2005;64(4):655–66.
239. Jordan K., Arden N., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62(12):1145–55.
240. Brend K. Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis. Professional Communications Inc., 2000.
241. Denoed L., Mazieres B. Payen-Champenois C., Ravaud P. First line treatment of knee osteoarthritis in outpatients in France: adherence to the EULAR 2000 recommendations and factors influencing adherence. *Ann Rheum Dis* 2005;64:70–4.
242. Bonnet C., Walsh D. et al. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology* 2005;44(1):7–16.
243. Towheed T., Shea B., Wellas G., Hogberg M. Analgesia and non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 1999;CD000142.
244. Watson M.C., Briks S.T., Kirwan J.R., Faulkner A. Non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000142.
245. Lee T., Bartle B, Weiss K. Impact of NSAIDS on mortality and the effect of preexisting coronary artery disease in US veterans. *Am J Med* 2007;120(1):98.
246. Schnitzer T., Weaver A., Polis A. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in patients with osteoarthritis of the knee. A combined analysis of the VACT studies. *J. Rheumatol* 2005;32:1093–105.
247. Pincus T., Koch G., Lei H. et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:931–9.
248. Boureau F., Schneid H., Zeghari N. et al. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1028–35.
249. Zhang W., Jones A., Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004;63:901-7.
250. Pincus T., Koch G., Sokka T. et al. A randomized, double-blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis Rheum* 2001;44:1587–98.



251. Wolfe F, Zhao S., Lane N. Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients: a survey of 1799 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2000;43:378—85.
252. Parr D., Darekar B., Fletcher A., Bulpitt C. Joint pain and quality of life: results of a randomized trial. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27:235—42.
253. Pavelka K., Peliskova Z., Stehlikova H. et al. Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol. *Clin Drug Investig* 1998;16(6):421—9.
254. Beaulieu A., Peloso P., Haraoui B. et al. Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Pain Res Manag* 2008;13(2):103—10.
255. Bellamy N., Campbell J., Robinson V. et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006,19;(2):CD005321.
256. Altman R., Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. *Hyalgan Study Group J Rheumatol* 1998;25(11):2203—12.
257. Clegg D., Reda D., Harris C. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354:795—808.
258. Schumacher H., Boice J., Dahikh D. et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002; 324: 1488—492.
259. Alvarez-Soria M.A., Largo R., Santillana J. et al. Long term NSAID treatment inhibits COX-2 synthesis in the knee synovial membrane of patients with osteoarthritis: differential proinflammatory cytokine profile between celecoxib and aceclofenac. *Ann Rheum Dis* 2006;65(8):998—1005.
260. Emery P., Koncz T., Pan S., Lowry S. Analgesic effectiveness of celecoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis of the hip requiring joint replacement surgery: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, double-dummy, noninferiority study. *Clin Ther* 2008;30(1):70—83.
261. Tugwell P., Wells G., Shainhouse J. Equivalence study of a topical diclofenac solution (Pennsaid) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:2002—12.
262. Bookman A., Williams K., Shainhouse J. Effect of a topical diclofenac solution for relieving symptoms of primary osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2004;171:333—8.
263. Lin J., Zhang W., Jones A., Doherty M. Efficacy of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2004;329:324.
264. Topical analgetics: a review of reviews and a bit of perspective. [www.ebandolier.com](http://www.ebandolier.com), august 2004.
265. Topical analgetics: a review of reviews and a bit of perspective. [www.ebandolier.com](http://www.ebandolier.com), march 2005.
266. Mason L., Moopre R., Edwards J. et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systemic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2004;5:28.
267. Ионаченко Н.Г. Клиническая и инструментальная оценка эффективности и переносимости фармакотерапии остеоартроза коленных суставов. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005.
268. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65(10):1312—24.
269. Becker M.A. Treatment of gout. *UpToDate* 2004;12.1.
270. Tummrasvin T., Deesomchok U. Piroxicam in the treatment of acute gout high dose versus low dose. *J Med Ass Thailand* 1985;68:111—6.
271. Shrestha M., Morgan D., Moreden J. et al. Randomized double-blind comparison of the analgesic efficacy of intramuscular ketorolac and oral indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. *Ann Emerg Med* 1995;26(6):682—6.
272. Smythe C., Percy Js. Comparison of indomethacin and phenylbutazone in acute gout. *Ann Rheum Dis* 1973;32:351—3.
273. Rousti A., Vainio U. Treatment of acute

- gouty arthritis with proquazone and indomethacin. A comparative double blind trial. *Scand J Rheumatol* 1978;(suppl 21):15—7.
274. Altman R., Honig S., Levin J., Lightfoot R. Ketoprofen versus indomethacin in patients with acute gouty arthritis: A multi-center, double blind comparative study. *J Rheumatol* 1988;15:1422—6.
275. Weiner G., White S., Weitzner R., Rubenstein H. Double blind study of phenoprofen versus phenylbutazone in acute gouty arthritis. *Arthritis Rheum* 1979;22:425—6.
276. Macagno A., Di Giorgio E., Romanowicz A. Effectiveness of etodolac (Lodine) compared with naproxen in patients with acute gout. *Curr Med Res Opin* 1991;12:423—9.
277. Klumb E. The treatment of acute gout arthritis. Double-blind randomized comparative study between nimesulid and indomethacin. *Revista Brasileira De Medicina* 1996;53:540—6.
278. Барскова В.Г., Насонова В.А., Цапина Т.Н. и др. Эффективность и безопасность применения нимесулида (нимесил) у больных подагрическим артритом. *Клин мед* 2004;12;49—54.
279. Cheng T., Lai H., Chiu C., Chen Y. A single-blind, randomized, controlled trial to assess the efficacy and tolerability of rofecoxib, diclofenac sodium, and meloxicam in patients with acute gouty arthritis. *Clin Therap* 2004;26:399—406.
280. Rubin B., Burton R., Navarra S. et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout : randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:598—606.
281. Gurwitz J., Field T., Harrold L. et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003 Mar 5;289(9):1107—16.
282. McDonnell P., Jacobs M. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002;36(9):1331—6.
283. Pirmohamed M., James S., Meakin S. et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004;329:15.
284. Roumie C., Griffin M. Over-the-counter analgesics in older adults: a call for improved labelling and consumer education. *Drugs Aging* 2004;21(8):485—98.
285. Wilcox C., Cryer B., Triadafilopoulos G. Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: focus on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Rheumatol* 2005;32(11):2218—24.
286. Wolfe M., Lichtenstein D., Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;24:1888—99.
287. Parfitt J., Driman D. Pathological effects of drugs on the gastrointestinal tract: a review. *Hum Pathol* 2007;38:527—36.
288. Евсеев М.А. Нестероидные противовоспалительные препараты и пищеварительный тракт. М.: ООО «Компания Боргес», 2008. 194 с.
289. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Прием НПВП и патология пищевода: связь с основными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), частота развития и факторы риска эрозивного эзофагита. *Эксперим клин гастроэнтерол* 2008;3:11—6.
290. Scheiman J., Patel P., Henson E., Nostrant T. Effect of naproxen on gastroesophageal reflux and esophageal function: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 1995;90:754—7.
291. Алексеева А.В., Муравьев Ю.В. Подходы к прогнозированию риска возникновения гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. *Тер арх* 2000;5;25—8.
292. Bassotti G., Bucaneve G., Furno P. Double-blind, placebo-controlled study on effect of diclofenac sodium and indomethacin on post-prandial gastric motility in men. *Dig Dis Sci* 1998;43:1172—6.
293. Semble E., Wu W., Castell D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug and esophageal injury. *Semin Arthritis Rheum* 1989;19:99—109.
294. Avidan B., Sonnenberg A., Schnell T., Sontag S. Risk factors for erosive reflux esophagitis: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:41—6.
295. Laine L., Curtis S., Cryer B. et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the multi-

- national etoricoxib and diclofenac arthritis long-term (MEDAL) programme: a randomized comparison. *Lancet* 2007;369:465—73.
296. Bigard M., Pelletier A. Esophageal complications of non steroidal antiinflammatory drugs. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;3:58—61.
297. Sugawa C., Takekuma Y., Lucas C., Amamoto H. Bleeding esophageal ulcers caused by NSAIDs. *Surg Endosc* 1997;11:143—6.
298. Kim S., Hunter J., Wo J. et al. NSAIDs, aspirin, and esophageal strictures: are over-the-counter medications harmful to the esophagus? *J Clin Gastroenterol* 1999;29:32—4.
299. Yasuda H., Yamada M., Endo Y. et al. Acute necrotizing esophagitis: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Gastroenterol* 2006;41:193—7.
300. Abid S., Mumtaz K., Jafri W. et al. Pill-induced esophageal injury: endoscopic features and clinical outcomes. *Endoscopy* 2005;37:740—4.
301. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России. *PMЖ* 2006;15:1073—8.
302. Abitbol V., Chaussade S. Are dyspepsia or gastroesophageal reflux predictive of serious digestive events during treatment with NSAIDs? How should they be treated? *Presse Med* 2003;32:53—5.
303. Avidan B., Sonnenberg A., Schnell T. et al. Risk factors of oesophagitis in arthritic patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1095—9.
304. Taha A., Angerson W., Morran C. Correlation between erosive oesophageal and gastro-duodenal diseases. The influence of aspirin, simple analgesics, and *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1313—7.
305. Taha A., Angerson W., Knill-Jones R., Blatchford O. Upper gastrointestinal mucosal abnormalities and blood loss complication low-dose aspirin and antithrombotic therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:489—95.
306. Larsen K., Stray N., Engh V., Sandnes D. Esophageal lesions associated with diphosphonates. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000;120:2397—9.
307. Luciani J., Pigatto V., Naves A. et al. Esophagitis associated with use of alendronate in 5 postmenopausal patients. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2001;31:59—63.
308. Biswas P., Wilton L., Shakir S. Pharmacovigilance study of alendronate in England. *Osteoporos Int* 2003;14:507—4.
309. Halkin H., Dushenat M., Silverman B. et al. Brand versus generic alendronate: gastrointestinal effects measured by resource utilization. *Ann Pharmacother* 2007;41:29—34.
310. Taggart H., Bolognese M., Lindsay R. et al. Upper gastrointestinal tract safety of risedronate: a pooled analysis of 9 clinical trials. *Mayo Clin Proc* 2002;77:262—70.
311. Hawkey C., Jones R., Yeomans N. et al. Efficacy of esomeprazole for resolution of symptoms of heartburn and acid regurgitation in continuous users of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(7):813—21.
312. Lugardon S., Lapeyre-Mestre M., Montastruc J. Upper gastrointestinal adverse drug reactions and cyclo-oxygenase-2 inhibitors (celecoxib and rofecoxib): a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:673—7.
313. Mantry P., Shah A., Sundaram U. Celecoxib associated esophagitis: review of gastrointestinal side effects from COX-2 inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:61—3.
314. Roth S., Bennet R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Recognition and response. *Arch Intern Med* 1987;147:2093—100.
315. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. (Ч. 1) *Клин мед* 2000;3:4—10; (Ч. 2) *Клин мед* 2000;4:4—9.
316. Therapeutic role of selective COX-2 inhibitors. под ред. J.R. Vane и R.M. Botting. Cambridge, 2001.
317. Bjorkman D.J., Kimmey M.B. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and gastrointestinal disease: pathophysiology, treatment and prevention. *Dig Dis* 1995;13:119—29.
318. Davenport H. The gastric mucosal barrier. *Digestion* 1972;5:162—5.
319. Rich M., Scheiman J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy at the new millennium: mechanisms and Prevention. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30:167—79.
320. Soll A. Pathogenesis of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related upper gastrointestinal toxicity. *Am J Med* 1998;105:10—6.

321. Taha A., Angerson W., Nakshabendi I. Gastric and duodenal mucosal blood flow in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs--influence of age, smoking, ulceration and *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:41—5.
322. Wallace J. Mechanism of protection and healing: current knowledge and future research. *Am J Med* 2001;110:19—23.
323. Vergara M., Catalan M., Gisbert J., Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1411—8.
324. Papatheodoridis G., Archimandritis A. Role of *Helicobacter pylori* eradication in aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drug users. *World J Gastroenterol* 2005;11:3811—6.
325. Huang J., Sridhar S., Hunt R. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14—22.
326. Tzourmakliotis D., Economou M., Manolakopoulos S. Clinical significance of cytotoxin-associated gene A status of *Helicobacter pylori* among non-steroidal anti-inflammatory drug users with peptic ulcer bleeding: a multicenter case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1180—5.
327. Griffin M., Piper J., Daugherty J. et al. Non steroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Int Med* 1991;114:257—63.
328. Garcia Rodriguez L., Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with non steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:769—72.
329. Langman M., Weil J., Wainwright P. et al. Risk of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:1075—8.
330. Perez Gutthann S., Garcia Rodriguez L., Raiford D. Individual NSAIDs and other risk factor for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology* 1997;8:18—24.
331. Garcia Rodriguez L., Cattaruzzi C., Troncon M., Agostinis L. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other NSAIDs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998;158:33—9.
332. Laporte J., Ibanez L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Safety* 2004;27:411—20.
333. Wolfe F., Hawley D. The comparative risk and predictors of adverse gastrointestinal events in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a prospective 13 year study of 2131 patients. *J Rheumatol* 2000;27:1668—73.
334. Fries J., Kristen N., Bennet M. et al. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2433-40.
335. Fries J. Non-steroidal anti-inflammatory drug safety: a view from the RAMIS databank. *Curr Opin Rheumatol* 1996;9:3—7.
336. Singh G. Recent consideration in non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998;105:31—8.
337. Allison M., Howatson A., Torrance C. et al. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992;327:749—54.
338. Lipworth L., Friis S., Blot W.J. et al. A population-based cohort study of mortality among users of ibuprofen in Denmark. *Am J Ther* 2004;11:156—63.
339. Сороцкая В.Н., Каратеев А.Е. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практ ревматол* 2005;4:34—8.
340. Thomsen R., Riis A., Christensen S. et al. Outcome of peptic ulcer bleeding among users of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;15:24(10):1431—8.
341. Thomsen R., Riis A., Munk E. et al. 30-day mortality after peptic ulcer perforation among users of newer selective COX-2 inhibitors and traditional NSAIDs: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2006;101(12):2704—10.
342. Lain L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs--nice or necessary? *Rew Gastroenterol Dis* 2004;4:33—41.
343. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты.

- раты: влияние стандартных факторов риска. Тер арх 2008;5:62–6.
344. Henry D., Lim L., Garcia Rodriguez L. et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563–6.
345. Richey F., Bruyere O., Ethgen O. et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: result of a collaborative meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:759.
346. Hippisley-Cox J., Coupland C., Logan R. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitor or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005;331:1310–6.
347. Forrest J., Camu F., Greer I. et al. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *British J Anaesth* 2002;88:227–33.
348. MacDonald T., Morant S., Goldstein J. et al. Channelling bias and the incidence of gastrointestinal haemorrhage in users of meloxicam, coxibs, and older, non-specific non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2003;52(9):1265–70.
349. Karateev A. Gastrointestinal safety of selective COX-2 inhibitors in clinical practice. *Annuals European Congress EULAR* 2005;64 (suppl 3), SAT0117.
350. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Профилактика сосудистых тромбозов и риск желудочно-кишечных осложнений. Тер арх 2007;5:23–9.
351. Derry S., Loke Y. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2002;521:1183–7.
352. Silverstein F., Faich G., Goldstein J. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. *JAMA* 2000;284:1247–55.
353. Deeks J., Smith L., Bradley M. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systemic review of randomized controlled trials. *BMJ* 2002;325:1–8.
354. Farkouh M., Kirshner H., Harrington R. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:675–84.
355. Rachme E., Bardou M., Dasgupta K. et al. Hospitalisation for gastrointestinal bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs among elderly patients using low-dose aspirin: a retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:265–72.
356. Moore R., Derry S., Makinson G., McQuay H. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis on information from company clinical reports. *Arthritis Res Ther* 2005;7:644–65.
357. Biskupiak J., Brixner D., Howard K., Oderda G. Gastrointestinal complications of over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2006;20(3):7–14.
358. Goldstein J., Aisenbeg J., Berger M. et al. Effects of concomitant aspirin (81 mg) on incidence of gastric and/or duodenal ulcers in healthy subjects taking celecoxib or naproxen: a randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl II): 229 (TH0327 abstr).
359. Chen Y., Jobanputra P., Barton P. et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008;12(11):1–278.
360. Hawkey C. Cyclooxygenase inhibition: between the devil and deep blue sea. *GUT* 2002;50:1125–30.
361. Simon L. The COX 2 Selective Inhibitors What the Newspapers Have Not Told You. *Bull NYU Hospital Joint Diseases* 2007;65(3):229–41.
362. Singh G., Fort J., Goldstein J. et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study. *Am J Med* 2006;119:255–66.
363. Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam com-

- pared diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol* 1998;37:1142—7.
364. Dequerker J., Hawkey C., Kahan A. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large Scale Evaluation of COX inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37:946—51.
365. Yocum D., Fleischmann R., Dalgin P. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med* 200;160:2947—54.
366. Furst D., Kolba K., Fleischmann R. Dose response and safety study of meloxicam up to 22.5 mg daily in rheumatoid arthritis: a 12 week multicenter, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac. *J Rheumatol* 2002;29:436—46.
367. Conforti A., Leone R., Moretti U., Velo G. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf.* 2001;24: 1081—90.
368. Минушкин О.Н. Использование препарата «Найз» у больных, страдающих сочетанной патологией суставов и поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Науч-практич ревматол* 2003;5:72—6.
369. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Гастроуденальная переносимость нимесулида (НИМЕСИЛ, Berlin Chemie) у больных с язвенным анамнезом: первое проспективное исследование безопасности селективных ЦОГ-2-ингибиторов у больных с высоким риском развития НПВП-индуцированных гастропатий. *Науч-практич ревматол* 2003;1:45—8.
370. Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice. *Int J Clin Pract (suppl)* 2004;144:27—32.
371. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med* 2004;117:100—6.
372. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a metaanalysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med* 1999;107(6A):48—54.
373. Mellemejaer L., Blot W., Sorensen H. et al. Upper gastrointestinal bleeding among users of NSAIDs: a population-based cohort study in Denmark. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:173-81.
374. Go M. Drug Injury in the upper gastrointestinal tract: nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastrointest. Endoscopy Clin North Amer* 2006;16:83—97.
375. Kimmey M. Role of endoscopy in nonsteroidal anti-inflammatory drug clinical trials. *Am J Med* 1998;105:28—31.
376. Graham D., White R., Moreland L. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. *Ann Intern Med* 1993;119:257—62.
377. Raskin J., White R., Jackson J. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. *Ann Intern Med* 1995;123:344—50.
378. Cullen D., Bardhan K., Eiser M. et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:135—40.
379. Ekstrom P., Carling L., Wetterhus S. et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. A Nordic multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:753—8.
380. Taha A., Hudon N., Hawkey C. et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996;334:1435—9.
381. Yeomans N., Tulassay Z., Juhasz L. et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:719—26.
382. Hawkey C., Karrasch J., Szczepanski L. et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:727—34.
383. Lewis S., Langman M., Laporte J. et al. Dose-response relationship between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drug (NNSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual

- patient data. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:320—6.
384. Smalley W., Ray W., Daugherty J., Griffin M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the incident of hospitalization for peptic ulcer disease in elderly persons. *Am J Epidemiol* 1995;141:539—45.
385. Graham D., Agrawal N., Campbell D. et al. Ulcer prevention in long-term users of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med* 2002;162:169—75.
386. Singh G., Triadafilopoulos S. Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID-related gastrointestinal damage. *Int J Clin Pract* 2005;59:1210—5.
387. Lanas A. Prevention and treatment of NSAID-induced gastrointestinal injury. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006;9:147—56.
388. Graham D.Y. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and ulcers: where we stand. *Am J Gastroenterol* 1996;96:2800—6.
389. Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь. Медицина, 1987.
390. Калинин А.В. Симптоматические гастроудуоденальные язвы. Дис. ... д-ра мед наук. М., 1987.
391. Lanza F., Graham D., Davis R. et al. Endoscopic comparison of cimetidine and sucralfate for prevention of naproxen-induced acute gastroduodenal injury: Effect of scoring method. *Dig Dis Sci* 1990;35:1494—9.
392. Hawkey C., Wilson I., Naesdal J. et al. Influence of sex and *Helicobacter pylori* on development and healing of gastroduodenal lesion in non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Gut* 2002;51:344—50.
393. Каратеев А.Е., Дюков И.В. Факторы, влияющие на эффективность ингибиторов протонной помпы при НПВП-индуцированных язвах желудка. *Тер арх* 2007;5:37—42.
394. Tildesley G., Ensanullah R., Wood J. Ranitidine in the treatment of gastric and duodenal ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol* 1993;32:474—8.
395. Lancaster-Smith M.J., Jaderberg M.E., Jackson D.A. Ranitidine in the treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug associated gastric and duodenal ulcers. *GUT*, 1991;252—5.
396. Campbell D., Haber M., Sheldon E. et al. Effect of *H. pylori* status on gastric ulcer healing in patients continuing nonsteroidal anti-inflammatory therapy and receiving treatment with lansoprazole or ranitidine. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2208—14.
397. Goldstain J., Johanson J., Suchower L., Brown K. Healing of gastric ulcers with esomeprazole versus ranitidine in patients who continued to receive NSAID therapy: a randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2650—7.
398. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Стасева И.В. Сравнительная оценка различных схем терапии НПВП-гастропатии. *Рос ж гастроэнтерол и гепатол* 2003;3:73.
399. Hawkey C. J., Tullasay Z., Szczepanski L. et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAID study. *Lancet* 1998;352:1016—21.
400. Chan F., Sung J., Suen R. et al. Does eradication of *Helicobacter pylori* impair healing of non-steroidal anti-inflammatory drug associated bleeding peptic ulcers? A prospective randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1201—5.
401. Каратеев А.Е., Муравьев Ю.В., Раденска-Лоповок С.Г., Насонова В.А. Эффективность антихеликобактерной терапии при НПВП-индуцированной гастропатии. *Клин мед* 2003;4:37—41.
402. Dubois R., Melmed G., Henning J., Lane L. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2 specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:197—208.
403. Cryer B. COX-2-specific inhibitor or proton pump inhibitor plus traditional NSAID: Is either approach sufficient for patients at highest risk of NSAID-induced ulcers? *Gastroenterology* 2004;127:1256—62.
404. Chan F., Hung L., Suen B. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;947:2104—10.
405. Lai K., Chu K., Hui W. et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J*

- Med 2005;118:1271—8.
406. Chan F., Wong V., Suen B. et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007;369:1621—6.
407. Lazzaroni M., Sainaghi M., Bianchi Porro G. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: clinical results with antacids and sucralfate. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:48—53.
408. Robinson M., Mills R., Euler A. Ranitidine prevents duodenal ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1991;5:143—50.
409. Ten Wolde S., Dijkmans B., Janssen M. High-dose ranitidine for the prevention of recurrent peptic ulcer disease in rheumatoid arthritis patients taking NSAIDs. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:347—51.
410. Silverstein F., Graham D., Senior J. et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:241—9.
411. Silverstein F. New strategies for the prevention of serious upper GI complication from NSAIDs: lessons from the MUCOSA trial. *New stand Arth Care* 1996;5:2—6.
412. Raskin J., White R., Jaszewsky R. et al. Misoprostol and ranitidine in the prevention of NSAID-induced ulcers: a prospective, double-blind, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 1996;91:223—7.
413. Agrawal N., Roth S., Graham D. et al. Misoprostol compared with sucralfate in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1991;115:195—200.
414. Acevedo E., Castaneda O., Ugaz M. et al. Tolerability profiles of rofecoxib (Vioxx) and Arthrotec. A comparison of six weeks treatment in patients with osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 2001;30:19—24.
415. Lai K., Lam S., Chu K. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complication from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033—8.
416. Scheiman J., Yeomans N., Talley N. et al. Prevention of ulcer by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs or COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2006;101:701—10.
417. Материалы круглого стола: «Что мы достигаем, назначая ингибиторы протонной помпы, и следует ли нам опасаться широкого применения данных препаратов в клинической практике?» Под ред. В.Т. Ивашкина. *РЖГГК* 2002;6:4—10.
418. Kiltz U., Zochling J., Schmidt W., Braun J. Use of NSAIDs and infection with *Helicobacter pylori*-what does the rheumatologist need to know? *Rheumatology* 2008;doi:10.1093.
419. Huang J., Sridhar S., Hunt R. Role of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*, 2002;359:14—22.
420. Hawkey C. Editorial. Safer NSAID strategies: consensus or contentious? *Rheumatology* 2008;47:1265—66.
421. Chan F., Sung J., Chung S. et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcer. *Lancet* 1997;350: 975—9.
422. Labenz J., Blum A., Bolten W. et al. Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in *Helicobacter pylori* positive patients: a randomized, double blind, placebo controlled, clinical trial. *Gut* 2002;51:329—35.
423. Chan F., To K., Wu J. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:9—13.
424. El-Serag H., Graham D., Richardson P. et al. Prevention of complicated ulcer disease among chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med* 2002;162:2105—10.
425. Chan F., Sung J., Suen B. Prospective randomized trial of *H. pylori* eradication versus maintenance omeprazole to prevent recurrent upper gastrointestinal hemorrhage in high-risk aspirin and nonaspirin NSAID users. *Gastroenterology* 2000;118:A194.
426. Lai K., Lau C., Ip W. et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on prevention of gas-



- roduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;17:799–805.
427. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection - summary of the Maastricht-3 consensus report. На сайте: Business briefing: European gastroenterology review, 2005.
428. Chan T. Adverse interaction between warfarin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: mechanisms, clinical significance and avoidance. *Ann Pharmacother* 1994;29:1274–83.
429. Shorr R., Ray W., Daugherty J., Griggin M. Concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993; 153:1665–70.
430. Karim A., Tolbert D., Piergles A. et al. Celecoxib does not significantly alter the pharmacokinetics or hypoprothrombinemic effect of warfarin in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2000;40:655–63.
431. Knijff-Dutmer E., van der Palen J., Schut G., van der Laar M. The influence of cyclo-oxygenase specificity of non-steroidal anti-inflammatory drugs on bleeding complications in concomitant coumarine users. *QJM* 2003;96:513–20.
432. Battistella M., Mamdami M., Juurlink D. et al. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Arch Intern Med* 2005;165:189–92.
433. Dalton S., Johansen C., Mellekjaer L. et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2003;163:59–64.
434. Van Walraven C., Mamdami M., Wells P. Williams J. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ* 2001;323:655–68.
435. Sheikh R., Romano P., Prindiville T. Endoscopic evidence of mucosal injury in patients taking ticlopidine compared with patients taking aspirin/nonsteroidal antiinflammatory drugs and controls. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:529–32.
436. Chang F., Ching J., Huang L. et al. Clopidogrel versus aspirin and ezomeprasole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Eng J Med* 2005;352:238–44.
437. Hallas J., Bytzer P. Screening for drug related dyspepsia: an analysis of prescription symmetry. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:27–32.
438. Jones J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated dyspepsia: basis mechanisms and future research. *Am J Med* 2001; 110: 14–18.
439. Bassotti G., Bucaneve G., Furno P. et al. Double-blind, placebo-controlled study on effect of diclofenac sodium and indomethacin on postprandial gastric motility in men. *Dig Dis Sci* 1998;43:1172–6.
440. Lazzaroni M., Bianchi Porro G. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropaty and *Helicobacter pylori*: the search for an Improbable Consensus. *Am J Med* 2001;110:50–4.
441. Brun J., Jones R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated dyspepsia: the Scale of the problem. *Am J Med* 2001;110:12–3.
442. Zerib F. Treatment of NSAIDs related dyspepsia. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:73–6.
443. MacMahon A., Evans J., White G. et al. A cohort study (with re-sampled comparator groups) to measure the association between new NSAID prescribing and upper gastrointestinal hemorrhage and perforation. *J Clin Epidemiol* 1997;50:351–6.
444. De Pouvourville G. The iatrogenic cost of non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. *Br J Rheumatol* 1995;34:19–24.
445. Mamdami M., Rochon P., Juurlink D. et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002;325:624–7.
446. Wolf F., Andanson J., Barke T. et al. Gastroprotective therapy and risk gastrointestinal ulcer reduction by COX-2 therapy. *J Rheumatol* 2002;29:467–73.
447. Ofman J., Maclean C., Straus W. et al. Meta-analysis of dyspepsia and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 2003;49:508–18.
448. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Корешков Г.Г. НПВП-индуцированная диспепсия: распространенность и возможность медикаментозной коррекции. *Науч-практич ревматол*

- 2003;5:76–8.
449. Hawkey C, Talley N, Yemans N et al. Improvements with esomeprazole in patients with upper gastrointestinal symptoms taking non-steroidal antiinflammatory drugs, including selective COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1028–36.
450. Laheij R., Van Rossum L., Jansen J., Verheugt F. Proton-pump inhibitor therapy for acetylsalicylic acid associated upper gastrointestinal symptoms: a randomized placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:109–15.
451. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Ким В.А. Эффективность фамотидина в профилактике НПВП-гастропатий. Результаты российского многоцентрового исследования ЗАСЛОН-1 (защита слизистой оболочки желудка от нестероидных противовоспалительных препаратов). *Экспериментальная гастроэнтерология* 2009;2:3–9.
452. Schaefer T., Broutet N., Zerbib F. et al. Should we eradicate *Helicobacter pylori* before prescribing an NSAID? Result of a placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2637–43.
453. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. НПВП и верхние отделы желудочно-кишечного тракта: патология, не связанная с развитием язв и эрозий. *РМЖ* 2002;10:1318–21.
454. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами. *Тер арх* 2003;5:74–78.
455. Davies N., Saleh J., Skjodt N. Detection and prevention of NSAID-induced enteropathy. *J Pharm Pharm Sci* 2000;3:137–55.
456. Bjarnason I., Hayllar J., MacPherson A. et al. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993;104:1832.
457. Morris A., Wasson L., Mac Kenzie J. Small bowel enteroscopy in undiagnosed gastrointestinal blood loss. *GUT* 1992;887–9.
458. Laine L., Connors L., Reicin A. et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003;124:288–92.
459. Maiden L., Thjodleifsson B., Theodors A. et al. A Quantitative Analysis of NSAID-Induced Small Bowel Pathology by Capsule Enteroscopy. *Gastroenterology* 2005;128:1172.
460. Graham D.Y., Opekun A.R., Willingham F.F., Qureshi W.A. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:55.
461. Lang J., Price A., Levi A. et al. Diaphragm disease: the pathology of non-steroidal anti-inflammatory drug induced small intestinal strictures. *J Clin Pathol* 1988;41:516–26.
462. Langman M., Morgan L., Worall A. Use of inflammatory drugs by patients admitted with small or large bowel perforations and hemorrhage. *Br Med J* 1985;290:347–9.
463. Kessler W., Shires G., Foney T. Surgical complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel ulceration. *J Am Coll Surg* 1997;185:250–4.
464. Bjarnason J., Prowse P., Smith T. et al. Blood end protein loss via small intestinal inflammation induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1987;711–4.
465. Hayashi Y., Yamamoto H., Kita H. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel injuries identified by double-balloon endoscopy. *World J Gastroenterol* 2005;11:61–4.
466. Adebayo D., Bjarnason I. Is nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more impotent than NSAID gastropathy? *Postgrad Med J* 2006;82:186–91.
467. Campbell K., Steele R. Use of anti-inflammatory drugs and complicated diverticular disease: a case-control study. *Br J Surgery* 1991;78:190–1.
468. Meyer A., Ramzan N., Heigh R., Leighton J. Relapse of inflammatory bowel disease associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci*. 200;51:168–72.
469. Morris A., Murray L., Sturrock R. et al. Short report: the effect of misoprostol on the anemia of NSAID enteropathy. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:343–6.
470. Hayllar J., Smith T., Macpherson A. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal inflammation and blood loss. Effect of sulfasalazine and other disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 1994;37:1146–50.
471. Lanas A., Scarpignato C. Microbial flora in NSAID-induced intestinal damage: a role for

- antibiotics? *Digestion* 2006;73:136—50.
472. Goldstein J., Eisen G., Lewis B. et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3—13.
473. Shah A., Thjodleifsson B., Murray F. et al. Selective inhibition of COX-2 in humans is associated with less gastrointestinal injury: a comparison of nimesulide and naproxen. *GUT* 2001;48:339—46.
474. Sigthorsson G., Crane R., Simon T. et al. COX-2 inhibition with rofecoxib does not increase intestinal permeability in healthy subjects: a double blind crossover study comparing rofecoxib with placebo and indomethacin. *GUT* 2000;47:527—32.
475. Sandborn W., Stenson W., Brynskov J. et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:203—11.
476. El Miedany Y., Youssef S., Ahmed I., El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2006;101:311—7.
477. Konturek S., Kwicien N., Obtulowicz W. Effect of colloidal bismuth subcitrate on aspirin-induced microbleeding, DNA loss, and prostaglandin formation in humans. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:861—6.
478. Kaufman H., Fischer A., Carroll M., Becker J. Colonic ulceration associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Report of three cases. *Dis Colon Rectum* 1996;39:705.
479. Huber T., Ruchti C., Halter F. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced colonic strictures: A case report. *Gastroenterology* 1991;100:1119.
480. Kaufmann H., Taubin H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs activate quiescent inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1987;107:513.
481. Gibson G., Whitacre E., Ricotti C. Colitis induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med* 1992;152:625.
482. Boelsterli U. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. *Drug Saf* 2002;25:633—48.
483. Galati G., Tafazoli S., Sabzevari O. Idiosyncratic NSAID drug induced oxidative stress. *Chem Biol Interact* 2002;142:25—41.
484. Каратеев А.Е., Насонова В.А. НПВП-ассоциированная гепатопатия. *Клин мед* 2004;6:10—17.
485. Walker A. Quantitative studies of the risk of serious hepatic injury in persons using nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1997;40:201—8.
486. Banks A., Zimmerman H., Isshak K., Harter J. Diclofenak-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions. *Hepatology* 1995;22:820—70.
487. Rodrigo L., de Francisco R., Perez-Pariente J. et al. Nimesulide-induced severe hemolytic anemia and acute liver failure leading to liver transplantation. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1341—43 (abstr).
488. Merlani G., Fox M., Oehen H. et al. Fatal hepatotoxicity secondary to nimesulide. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:321—6 (abstr).
489. Alegria P., Lebrei L., Chagas C. Celecoxib-induced cholestatic hepatotoxicity in a patient with cirrhosis. *Ann Intern Med* 2002;137:75 (abstr).
490. Grieco A., Miele L., Giorgi A. Acute cholestatic hepatitis associated with celecoxib. *Ann Pharmacother* 2002;36:1887—9 (abstr).
491. Huster D., Schubert C., Berr F. et al. Rofecoxib-induced cholestatic hepatitis: treatment with molecular absorbent recycling system (MARS). *J Hepatol* 2002;37:413—4 (abstr).
492. McCormick P., Kennedy F., Curry M. et al. COX 2 inhibitor and fulminant hepatic failure. *Lancet* 1999;353:40—1.
493. Mohammed F., Smith A.D. Cholestatic hepatitis in association with celecoxib. Classification of drug associated liver dysfunction is questionable. *BMJ* 2002;325:220.
494. Staelkel P., Horsmans Y. Meloxicam-induced liver toxicity. *Acta Gastroenterol Belg* 1999;62:244—56 (abstr).
495. Van Steenberghe W., Roskams T., Desmet V. Nimesulide-induced acute hepatitis: evidence from six cases. *J Hepatol* 1998;29:135—41 (abstr).
496. Tarazi E., Harter J., Zimmerman H. et al. Sulindac-associated hepatic injury: analysis of 91 cases reported to the drug administration.

- Gastroenterol 1993;104:569—74.
497. Aithal G., Day C. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007;11(3):563—75.
498. Rubenstein J., Laine L. Systematic review: the hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(4):373—80.
499. Sanchez-Matienzo D., Arana A. Hepatic disorders in patients treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: a case/non-case analysis of spontaneous reports. *Clin Ther* 2006;28(8):1123—32.
500. Rostom A., Goldkind L., Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(5):489—98.
501. Andrade R., Lucena M., Fernandez M. et al. Drug-Induced Liver Injury: An Analysis of 461 Incidences Submitted to the Spanish Registry Over a 10-Year Period. *Gastroenterology* 2005;129:512—21.
502. Gates B., Nguyen T., Setter S., Davies N. Meloxicam: a reappraisal of pharmacokinetics, efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(12):2117—240.
503. Maddrey W., Maurath C., Verburg K., Geis G. The hepatic safety and tolerability of the novel cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. *Am J Ther* 2000;7(3):153—8.
504. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003;327:18—22.
505. Rainsford K. An analysis from clinico-epidemiological data of the principal adverse events from the COX-2 selective NSAID, nimesulide, with particular reference to hepatic injury. *Inflammo - pharmacology* 1998;6:203—21.
506. Harris C., Breyer M. Update on Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:236—45.
507. Cheng H.-F., Harris R. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension. *Hypertension* 2004;43:525—30.
508. Singh G., Miller J.D., Lee F.H. et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adults with self-reported osteoarthritis: data from the Third National Health and Nutrition Examination survey. *Am J Manag Care* 2002;8(suppl 15):83—91.
509. Harley C., Wagner S. The prevalence of cardiovascular risk factors in patients prescribing anti-inflammatory drugs; data from managed care. *Clin Ther* 2003;25:139—49.
510. Gurwitz J.H., Avorn J., Bohn R.L. et al. Initiation of antihypertensive treatment deny nonsteroidal anti-inflammatory therapy. *JAMA* 1994;272:781—6.
511. Curhan G.C., Willet W.C., Rosner B., Stampfer M.J. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med* 2002;162:2204—8.
512. Dedier J., Stampfer M.J., Hankinson S.E. et al. Nonnarcotic analgesic use and risk of hypertension in US women. *Hypertension* 2002;40:604—8.
513. Kurth T., Hennekens C.H., Sturmer T., Sesso H.D. et al. Analgesic use and risk of subsequent hypertension in apparently healthy men. *Arch Intern Med* 2005;165:1903—9.
514. Solomon D., Schneeweiss S., Levin R., Avorn J. Relationship between COX-2 specific inhibitors and hypertension. *Hypertension* 2004;44:140—5.
515. Forman J., Stampfer M., Curhan G. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension* 2005;46:500—7.
516. Pope J., Anderson J., Felson D. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993;153:477—84.
517. Johnson A., Nguyen T., Day R. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121:289—300.
518. Aw T.-J., Haas S., Liew D. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005;165:490—6.
519. Cannon C., Curtis S., FitzGerald G. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;18;368(9549):1771—81.

520. Sowers J., White W., Pitt B. et al. The effects of cyclooxygenase -2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:161—8.
521. Brown J., Dollery C., Valdes G. Interaction of nonsteroidal antiinflammatory drugs with antihypertensive and diuretic agents. *Am J Med.* 1986;81(suppl 2B):43—57.
522. Durao V., Martins Prata M., Pires-Goncalves L.M. Modification of antihypertensive effect of beta-adrenoreceptor-blocking agents by inhibition of endogenous prostaglandin synthesis. *Lancet* 1977;ii:1005—7.
523. Lopez-Ovejero J.A., Weber M.A., Drayer J.I.M. et al. Effects of indomethacin alone and during diuretic or beta-adreno-receptor blockade therapy on blood pressure and the renin system in essential hypertension. *Clin Sci Mol Med* 1978;55:203—5.
524. Oates J.A. Antagonism of antihypertensive drug therapy by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Hypertension* 1988;11(suppl II):II4—II6.
525. Quilley J., Duchin K., Hudes E., McGiff J. The antihypertensive effect of captopril in essential hypertension. Relationship to prostaglandins and kallikrein-kinin system. *J Hypertension* 1987;121—8.
526. Salvetti A., Pedrinalli R., Magagna A., Ugenti P. Differential effects of selective and non-selective prostaglandin-synthesis inhibition on pharmacological response to captopril in patients with essential hypertension. *Clin Sci* 1982;63:261—3.
527. Silberbauer K., Stanek B., Templ H. Acute hypotensive effect of captopril in man modified by prostaglandin synthesis inhibition. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1982; 14: 87—93.
528. Watkins J., Abbott E., Hensby C. et al. Attenuation of hypotensive effect of propranolol and thiazide diuretics by indomethacin. *Br Med J* 1980;281:702—5.
529. Polonia J., Boaventure J., Gama G. et al. Influence of nonsteroidal antiinflammatory drugs on renal function and 24-hour blood pressure-reducing effects of enalapril and nifedipine gastrointestinal therapeutic system in hypertensive patients. *J Hypertens* 1995;13:925—31.
530. Wong D., Spence J., Lamki L. et al. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on control of hypertension of beta-blockers and diuretics. *Lancet* 1986;1:997—1001.
531. Ylitalo P., Pikajava T., Pyykonen M. et al. Inhibition of prostaglandin synthesis by indomethacin interacts with the antihypertensive effect of atenolol. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38:443—9.
532. Baez M., Alvarez C., Weilder D. Effects of the non-steroidal anti-inflammatory drugs, piroxicam or sulindac, on the antihypertensive action of propranolol and verapamil. *J Hypertension* 1987; suppl. 5:563—6.
533. Cinquegrani M., Liang C. Antihypertensive effects of pinacidil in patients with and without indomethacin pretreatment. *Clin Exp Hypertension* 1988;10:411—31.
534. Hardy B., Bartle W., Myers M. et al. Effects of indomethacin on the pharmacokinetics of felodipine. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26:557—67.
535. Houston M., Weir M., Gray J. et al. The effects of non-steroidal antiinflammatory drugs on blood pressure of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med* 1995;155:1049—54.
536. Klassen D., Goadfriend T., Schuma A. et al. Assessment of Blood pressure during treatment with naproxen or ibuprofen in hypertensive patients treated with hydrochlorothiazide. *J Clin Pharmacol* 1993;33:1049—54.
537. Johnson D., Hisel T., Phillips B. Effect of cyclooxygenase-2 inhibitors on blood pressure. *Ann Pharmacother* 2003;37:442—6.
538. Whelton A., Fort J., Puma J. et al. SUCCESS VI Study Group. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther* 2001;8:85—95.
539. Whelton A., White W., Bello A. et al. SUCCESS VII Investigators. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients  $\geq$  65 years of age with systolic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002;90:959—63.
540. White W., Kent J, Taylor A. et al. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors. *Hypertension* 2002;39:929—34.

541. Dilger K., Herrlinger C., Peters J. et al. Effects of celecoxib and diclofenac on blood pressure, renal function, and vasoactive prostanoids in young and elderly subjects. *J Clin Pharmacol* 2002;42:985—94.
542. Мазуров В.И., Лила А.М. Отчет о результатах пилотного исследования по сравнительной оценке влияния найза (нимесулида) и диклофенака на гемодинамические показатели у больных остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией. Кафедра терапии I им. Э.Э.Эйхвальда с курсом ревматологии Медицинской академии последипломного образования. СПб, 2007.
543. Jick S. The risk of gastrointestinal bleeding, myocardial infarction, and newly diagnosed hypertension in users of meloxicam, diclofenac, naproxen, and piroxicam. *Pharmacotherapy* 2000;20:741—4.
544. Suisa S., Bernatsky S., Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum (Arthritis Care&Res)* 2006;55:531—6.
545. Mukherjee D., Nissen S., Topol E. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:95495.
546. Baigent C., Patrono C. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease. A reappraisal. *Arthritis Rheum* 2003;48:12—20.
547. Juni P., Nartey L., Reichenbach S. et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364(9450):2021—9.
548. McAdam B., Catella-Lawson F., Mardini I. et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitors of COX-2. *PNAS* 1999;96:272—7.
549. Cheng Y., Austin S., Rocca B. et al. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A<sub>2</sub>. *Science* 2002;296:539—41.
550. Grosser T., Fries S., FitzGerald G.A. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges an opportunities. *J Clin Invest* 2006;116:4.
551. Bresalier R., Sandler R., Quan H. et al. for the Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVEe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *New Engl J Med* 2005;352(11):1092—102.
552. Solomon S., McMurray J., Pfeffer M. et al. For the Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Group. *New Engl J Med* 2005; 352(11):1171—80.
553. Pfizer statement on new information regarding cardiovascular safety of Celebrex. [http://www.pfizer.com/are/investors\\_release/2004/pr/mn\\_2004\\_1217.cfm](http://www.pfizer.com/are/investors_release/2004/pr/mn_2004_1217.cfm).2005.
554. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs suspending in large Alzheimer's disease prevention trial. <http://nih.gov/news/pr/dec2004/0d-20.htm> 2004.
555. Nussmeier N., Whelton A., Brown M. et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *New Engl J Med* 2005;352(11):1081—91.
556. Ott E., Nussmeier N., Duke P. et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1881—92.
557. Singh G., Mithal A., Triadafilopoulos G. Both selective COX-2 inhibitors and non-selective NSAIDs increase the risk of acute myocardial infarction in patients with arthritis; selectivity is with patients, not the drug. *EULAR* 2005; Vienna, Austria: OP0091.
558. Hippisley-Cox J., Coupland C. Risk of myocardial infarction among patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population based nested control study. *BMJ* 2005;330:1366—72.
559. Johnsen S., Larsson H., Tarone R. et al. Risk hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAID: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2005;165—84.
560. Gislason G.H., Jacobsen S., Rasmussen J.N. et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;113:2906—13.
561. Chan A.T., Manson J.A., Albert C.M. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminofen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 2006;113(12):1578—87.

562. Huang W.-F., Hsiao F.-Y., Tsai Y.-W. et al. Cardiovascular events associated with long-term use of celecoxib, rofecoxib and meloxicam in Taiwan. An observational study. *Drug Safety* 2006;29:261—72.
563. Garcia Rodriguez L., Gonzalez-Perez A. Long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *BMC Medicine* 2005;3:17.
564. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart J* 2006;27:1657—63.
565. Caldwell B., Aldinon S., Weatherell M. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med* 2006;99:132—40.
566. Andersohn F., Suissa S., Garbe E. Use of first- and second-generation cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;113:1950—7.
567. Graham D., Campen D., Hui R. et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case control-study. *Lancet* 2005; <http://image.thelancet.com/extras/05art1005web.pdf>
568. Solomon D., Glynn R. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitor and acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:2068—73.
569. Ray W., Stein C., Daugherty J. et al. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002;360:1071—3.
570. Kimmel S., Berlin J., Reilly M. et al. Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2005;142:481—9.
571. Solomon D., Avorn J., Glynn R., Sturmer T. The risk of cardiovascular events in new users of coxibs or NSAID. *Arthritis Rheum* 2005;54:1378—89.
572. Andersohn F., Schade R., Suissa S., Garbe E. Cyclooxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of ischemic stroke. A nested case-control study. *Stroke* 2006;37(7):1725—30.
573. Levesque L., Brophy J., Zhang B. The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors; a population study of elderly adults. *Ann Intern Med* 2005;142:481—9.
574. Solomon D., Glynn R., Rothman K. et al. Subgroup Analyses to Determine Cardiovascular Risk Associated With Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Coxibs in Specific Patient Groups. *Arthritis & Rheum* 2008;59(8):1097—104.
575. Mamdani M., Rochon P., Juurlink D. et al. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med* 2003;163:481—6.
576. Shaya F., Blume S., Blanchette C. et al. Selective cyclooxygenase inhibition and cardiovascular effects. *Arch Intern Med* 2005;165:181—6.
577. Fisher L., Schlinger R., Matter C. et al. Discontinuation of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and risk of acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2004;164:2472—6.
578. Fisher L., Schlienger R., Matter C. et al. Current use nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute myocardial infarction. *Pharmacotherapy* 2005;25:503—10.
579. Garcia Rodriguez L., Varas-Lorenz C., Maguire A., Gonzalez-Perez A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *Circulation* 2004;109:3000—6.
580. Kimmel S., Berlin J., Kinman J. et al. Parental ketorolac and risk of myocardial infarction. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 2002;11:113—9.
581. Schlienger R., Jick H., Meiet C. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of first-time acute myocardial infarction. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:481—9.
582. Watson D., Rhodes T., Cai B., Guess H. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002;162:1105—10.
583. Rahme E., Pilote L., LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*

- 2002;162:1111—5.
584. Solomon D., Glynn R., Levin R., Avram J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1099—4.
585. Kimmel S.E., Berlin J.A., Reilly M. et al. The effects of nonselective non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory medications on the risk of nonfatal myocardial infarction and their interaction with aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:985—90.
586. Ko D., Wang Y., Berger A. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002;143:475—81.
587. Schiffenbauer J. COX-2: FDA Analysis of cardiovascular thromboembolic events with etoricoxib. FDA arthritis advisory committee meeting; [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-4090S2\\_04\\_FDA-Schiffenbauer\\_files/slide0014.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-4090S2_04_FDA-Schiffenbauer_files/slide0014.htm).
588. Furberg C.D., Psaty B.M., FitzGerald C.A. Parecoxib, valdecoxib, and Cardiovascular risk. *Circulation* 2005;111:249.
589. White W., Strand V., Richards R., Whelton A. Effects of the cyclooxygenase-2 specific inhibitor valdecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory agents and placebo on cardiovascular thrombotic events in patients with arthritis. *Amer J Therapeutics* 2004;11:244—50.
590. Layton D., Hughes K., Harris S., Shakir S. Comparison of the incidence rates of thromboembolic events reported for patients prescribe celecoxib and meloxicam in general practice in England using Prescribe-Events Monitoring (PEM) data. *Rheumatology* (Oxford), 2003.
591. Layton D., Heeley E., Hughes K., Shakir S.A. Comparison of the incidence rates of thromboembolic events reported for patients prescribe rofecoxib and meloxicam in general practice in England using Prescribe-Events Monitoring (PEM) data. *Rheumatology* (Oxford), 2003.
592. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med* 2004;117:100—6.
593. Altman R., Luciarci H.L., Muntaner J. et al. Efficacy of assessment of meloxicam. A preferential COX-2 inhibitor in acute coronary syndromes without ST-segment elevation, the NUT-2 pilot study. *Circulation* 2002;106:191—95.
594. White W., Borer J., Gorelic P. et al. Cardiovascular events in clinical trials involving over 41000 patients evaluating the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. *Amer Coll Cardiology* 2006; March 11—14, Atlanta.
595. Kearney P., Baigent C., Godwin J. et al. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 232:332:1302.
596. Salpert S., Gregor P., Ormiston T. et al. Meta-analysis: cardiovascular events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2006;119:552—9.
597. Solomon D., Glynn R., Rothman K. et al. Subgroup Analyses to Determine Cardiovascular Risk Associated With Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Coxibs in Specific Patient Groups. *Arthritis & Rheum* 2008;59(8):1097—104.
598. Chen L., Ashcroft D. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;DOI:10.1002/pds.
599. Singh G., Wu O., Langhorne P., Madhok R. Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Arthritis Res & Therapy* 2006;8:R153.
600. Scott P., Kingsley C., Smith C. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and myocardial infarction: systematic assesment of all available evidence. *Rheumatology* 2006;45(suppl 1):i2(abstr).
601. Johnsen S., Pedersen L., Friis S. et al. Nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of hospitalisation for intracerebral hemorrhage. A population-Based Case-Control Study. *Stroke* 2003;43:387—91.
602. Haag M., Bos M., Hofman A. et al. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch Intern Med* 2008;168(11):1219—24.
603. Livio M., Del Maschio A., Certelli C., de Gaetano G. Indomethacin prevents the long lasting inhibitory effect of aspirin on human platelet cyclooxygenase activity. *Prostaglandins*



- 1982;23:787–96.
604. Rao G., Johnson G., Reddy K., White J. Ibuprofen protects platelet cyclooxygenase from irreversible inhibition by aspirin. *Atherosclerosis* 1983;3:383–8.
605. Catella-Lawson F., Reilly M., Kapoor S. et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effect of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809–17.
606. Capone M., Sciulli M., Tacconelli S. et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1295–301.
607. Van Solingen R.M., Rosenstein E.D., Mihailescu G. et al. Comparison of the effects of ketoprofen on platelet function in the presence and absence of aspirin *Am J Med* 2001;111:285–9.
608. Wilner K., Rushing M., Walden C. et al. Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers. *J Clin Pharm* 2002;42:1027–30.
609. Van Ryn J., Kink-Eiband M., Kuritsch I. et al. Meloxicam does not affect the antiplatelet effect of aspirin in healthy male and female volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004;44:777–84.
610. Singh G., Graham D., Wang H. et al. Concomitant aspirin use reduces the risk of acute myocardial infarction in users of cyclooxygenase-2 selective and some non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2006;65(suppl II):61(OP0024 abstr).
611. MacDonald T., Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003;361:573–74.
612. Kurth T., Glynn R., Walker A. et al. Inhibition of clinical benefit of aspirin on first myocardial infarction by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Circulation* 2003;108:1191–5.
613. Hudson M., Baron M., Rahme E., Pilote L. Ibuprofen may abrogate the benefits of aspirin when used for secondary prevention of myocardial infarction. *J Rheumatol* 2005;32:1589–93.
614. Curtis J., Wang Y., Portnay E. et al. Aspirin, ibuprofen, and mortality after myocardial infarction. *BNJ* 2003;27(7427):1322–3.
615. Patel T., Goldberg K. Use of aspirin and ibuprofen compared with aspirin alone and the risk of myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2004;164:852–6.
616. Schaeferbeke T., Heloïre F., Deray G. How to watch over a patient treated with a NSAID in relation to the cardiovascular and renal risk? *Presse Med* 2006;35:41–6.
617. Laine L., White W., Rostom A., Hochberg M. COX-2 Selective Inhibitors in the Treatment of Osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2008;Jan 3 [Epub ahead of print].
618. Gislason G., Jacobsen S., Rasmussen J. et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;113(25):2906–13.
619. Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet* 2007, 22; 370(9605), 2138–51.
620. Heerdink E., Leufkens H., Herings R. et al. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med* 1998;158:1108–12.
621. Fenestra J., Heerdink E., Grobde D., Stricker B. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure. The Rottewrdam Study. *Arch Intern Med* 2002;162:265–70.
622. Garcia-Rodriguez L., Hernandez-Diaz S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a trigger of clinical heart failure. *Epidemiology* 2003;14:240–46.
623. Hudson M., Richard H., Pilote L. Different in outcome of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based study. *BMJ* 2005;330:1–6.
624. Bernatsky S., Hudson M., Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalisation for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005;44:677–80.
625. Mamdani M., Juurlink D., Lee D. et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004;363:1751–56.
626. Page J., Henry D., Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in

- elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med* 2000; 777: 784
627. Rossat R., Maillard M., Nussberger J. et al. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:76–84.
628. Schwartz J., Vandormael K., Malice M. et al. Comparison of rofecoxib, celecoxib, and naproxen on renal function in elderly subjects receiving a normal-salt diet. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:50–61.
629. Corvin H., Bonventre J. Renal insufficiency associated with non-steroidal antiinflammatory agents. *Am Kidney Dis* 1984;4:147–52.
630. Schwartz A., Offermann G., Keller F. Analgesic nephropathy and renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:472–32.
631. Schlondorff D. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Kidney Int* 1993;44:643–53.
632. Whelton A., Hamilton C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; effect on kidney function. *J Clin Pharm* 1991;31:588–98.
633. Weir M. Renal effect of nonselective NSAIDs and coxibs. *Clev Clin J Med* 2002;69(suppl 1):1–53.
634. Lee A., Cooper M., Craig J. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18(2):CD002765.
635. Schneider V., Levesque L., Zhang B. et al. Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure: A population-based, nested case-control analysis. *Am J Epidemiol* 2006;164(9):881–9.
636. Huerta C., Castellsague J., Varas-Lorenzo C., Garcia Rodriguez L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis* 2005;45(3):531–9.
637. Welton A., Schulman G., Wällemark C. et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in elderly. *Arch Intern Med* 2000;160:1465–70.
638. Swan S., Rudy D., Lasseter K. et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. *Ann Intern Med* 2000;133:1–9.
639. Zhang J., Ding E.L., Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events. *JAMA* 2006;296(13):161932–640.
- Adams D., Howie A., Michael J. et al. NSAID and renal function. *Lancet* 1986;1:57–60
641. Blackshear J., Davidman M., Stillman T. Identification of risk for renal insufficiency from NSAID. *Arch Intern Med* 1983;143:1130–4.
642. Blackshear J., Napier J., Davidman M., Stillman M. Renal complications of NSAIDs: identification and monitoring of those at risk. *Semin Arthritis Rheum* 1985;14:163–75.
643. DiBona G. Prostaglandins and nonsteroidal antiinflammatory drugs. Effects on renal hemodynamics. *Am J Med* 1986;80 (suppl 1A):12–21.
644. Altman R., Perez G., Sfakianakis G. Interaction of cyclosporine A and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1992;93:369–402.
645. Griffin M., Yared A., Ray W. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acute renal failure in elderly patients. *Am J Epidemiol* 2000;151:488–96.
646. Bouvy M., Heerdink E., Hoes A., Leufkens H. Effects of NSAIDs on the incidence of hospitalizations for renal disfunction in users of ACE inhibitors. *Drug Safety* 2003;26:983–9.
647. Murray M., Black P., Kuzmik D. et al. Acute and chronic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on glomerular filtration rate in elderly patients. *Am J Med Sci* 1995;310(5):188–97.
648. Agrawal N., Matthews C., Mazonko R. et al. Pharmacokinetics of etoricoxib in patients with renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2004;44(1):48–58.
649. Gottesdiener K., Agrawal N., Porras A. et al. Effects of renal insufficiency and hemodialysis on the pharmacokinetics of rofecoxib. *Am J Ther* 2003;10(4):252–8.
650. Fahrenholz J. Natural history and clinical features of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24(2):113–24.
651. Cohn J. Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a practice paper. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99(2):196.
652. Stevenson D. Aspirin and NSAID sensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24(3):491–505.
653. Namazy J., Simon R. Sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy*

- Asthma Immunol 2002;89(6):542—50.
654. Crofford L.J. Specific cyclooxygenase-2 inhibitors and aspirin-exacerbated respiratory disease. *Arthritis Res* 2003;5:25—7.
655. Eihom T. The role of cyclooxygenase-2 in bone repair. *Arthritis Res* 2003;5:5—7.
656. Harder A., An Y. The mechanisms of the inhibitory effects of nonsteroidal drugs on bone healing: a concise review. *J Clin Pharmacol* 2003;43:807—15.
657. Kenny G. Potential renal, haematological and allergic adverse effects associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs* 1992;44(suppl 5):31—7.
658. Souter A. Controversies in the perioperative use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Anesth Analg* 1994;79:1178—90.
659. Strom B., Berlin J., Kinman J. et al. Parenteral ketorolac and the risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study. *JAMA* 1996;275:376—82.
660. Bricker S., Savage M., Hanning C. Perioperative blood loss and non-steroidal anti-inflammatory drugs: an investigation using diclofenac in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Eur J Anaesthesiol* 1987;4:429—34.
661. Wierod F., Frandsen N., Jacobsen J. et al. Risk of haemorrhage from transurethral prostatectomy in acetylsalicylic acid and NSAID-treated patients. *Scand J Urol Nephrol* 1998;321:20—22.
662. Nikanne E., Kokki H., Salo J., Linna T. Celecoxib and ketoprofen for pain management during tonsillectomy: a placebo-controlled clinical trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:287—94.
663. Moiniche S., Romsing J., Dahl J., Tramer M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: A quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2003;96:68—77.
664. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Ревматология. М.: Медицина, 1989.
665. EMPIRE Rheumatism Council; multi-centre controlled trial comparing cortisone acetate and acetyl salicylic acid in the long-term treatment of rheumatoid arthritis; results up to one year. *Ann Rheum Dis* 1955;14(4):353—70.
666. Slater J. Combined Aspirin and Cortisone Treatment of Acute Rheumatic Fever: A Controlled Trial in Young Men. *Ann Rheum Dis* 1961;20(2):173—8.
667. Edwards J., Oldman A., Smith L. et al. Single dose oral aspirin for acute pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD002067.
668. Цодиков Г.В., Денисов Л.Н., Акимова Т.Ф. Слизистая оболочка желудка при действии на нее противоревматических медикаментов — аспирина, индометацина, бруфена, преднизолона. *Вопр ревм* 1975;4:38—45.
669. Levrat M., Lambert R. Digestive hemorrhages & gastroduodenal ulcers caused by aspirin; concerning 52 cases. *Presse Med* 1958;66(87):1945—8.
670. Darvill F., Voegtline J., Hoffman G. Multiple peptic ulcers after salicylate ingestion. *Northwest Med* 1966;65(6):495—7.
671. Cryer B., Feldman M. Effect of very low dose daily long-term therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and mucosal injury in healthy human. *Gastroenterology* 1999;117:17—25.
672. Page J., Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med* 2000;27;160(6):777—84.
673. Schrö r K. Aspirin and Reye syndrome: a review of the evidence. *Paediatr Drugs* 2007;195—204.
674. Editorial. Reye's syndrome and aspirin. Epidemiological association and inborn errors of metabolism. *Lancet* 1987;ii: 429—31.
675. Каратеев А.Е. Анальгетическая терапия. Современный взгляд. *Consilium Med* 2008;10(2):79—84.
676. Hamerschlag N., Cavalcanti A. Neutropenia, agranulocytosis and dipyron. *Sao Paulo Med J* 2005;123(5):247—9.
677. Edwards J., Meseguer F., Faura C et al. Single-dose dipyron for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD003227.
678. Edwards J., Meseguer F., Faura C. et al. Single dose dipyron for acute renal colic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD003867.
679. Peiro A., Martinez J., Martinez E. et al. Efficacy and tolerance of metamizole versus morphine for acute pancreatitis pain. *Pancreatology* 2008;8(1):25—9.
680. Soltész S., Gerbershagen M., Pantke B. et al.

- Parecoxib versus dipyrrone (metamizole) for post-operative pain relief after hysterectomy : a prospective, single-centre, randomized, double-blind trial. *Clin Drug Investig*. 2008;28(7):421—8.
681. Duarte Souza J., Lajolo P., Pinczowski H., del Giglio A. Adjunct dipyrrone in association with oral morphine for cancer-related pain: the sooner the better. *Support Care Cancer* 2007;15(11):1319—23.
682. Torres L., Rodriguez M., Montero A. et al. Efficacy and safety of dipyrrone versus tramadol in the management of pain after hysterectomy: a randomized, double-blind, multicenter study. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26(2):118—24.
683. Tulunay F., Ergü n H., Gü lmez S. et al. The efficacy and safety of dipyrrone (Novalgin) tablets in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, cross-over, randomized, placebo-controlled, multi-center study. *Funct Neurol* 2004;19(3):197—202.
684. Bigal M., Bordini C., Tepper S., Speciali J. Intravenous dipyrrone in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Headache* 2002;42(9):862—71.
685. Bianchi Porro G., Ardizzone S., Petrillo M., Caruso I., Montrone F. Endoscopic assessment of the effects of dipyrrone (metamizol) in comparison to paracetamol and placebo on the gastric and duodenal mucosa of healthy adult volunteers. *Digestion* 1996;57(3):186—90.
686. Andrade S., Martinez C., Walker A. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol* 1998;51(12):1357—65.
687. Ушкалова Е.А., Астахова А.В. Проблемы безопасности анальгина. *Фарматека* 2003;1(64):53—7.
688. Andres E., Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2008;15(1):15—21.
689. Anonymous. Aminopyrine, dipyrrone and agranulocytosis. *Canad Med Ass J* 1964;91:1229—30.
690. Maj S., Centkowski P. A prospective study of the incidence of agranulocytosis and aplastic anemia associated with the oral use of metamizole sodium in Poland. *Med Sci Monit* 2004;10(9):193—5.
691. Schonhofer P. Dipyrrone (Metamizol): Restored to good repute? *Internistische Praxis* 1999;39:184—5. На сайте: <http://www.essential-drugs.org/edrug>.
692. Andersohn F., Konzen C., Garbe E. Systematic Review: Agranulocytosis Induced by Nonchemotherapy Drugs. *Arch Intern Med* 2007;146:657—65.
693. Garcia S., Canoniero M., Lopes G., Soriano A. Metamizole use among Hispanics in Miami: report of a survey conducted in a primary care setting. *South Med J* 2006;99(9):924—6.
694. Dorr V., Cook J. Agranulocytosis and near fatal sepsis due to 'Mexican aspirin' (dipyrrone). *South Med J* 1996;89(6):612—4.
695. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Risk of agranulocytosis and aplastic anemia study: relation to drug use with special reference to analgesics. *JAMA* 1986;256:1749—57.
696. Ibanez L., Vidal X., Ballarin E., Laporte J. Population-based drug-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med* 2005;Apr 25;165(8):869—74.
697. Van der Klauw M., Wilson J., Stricker B. Drug-associated agranulocytosis: 20 years of reporting in The Netherlands (1974-1994). *Am J Hematol* 1998;57(3):206—11.
698. Hernandez-Salazar A., Rosales S.P., Rangel-Frausto S. et al. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. *Arch Med Res* 2006;37(7):899—902.
699. Hernandez C., Aragonés N., Estanyol N. et al. Two cases of anaphylactic shock after metamizol given during postoperative recovery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2004;51(3):168—9.
700. Janke C., Schmeck J., Passani D. Anaphylactic cardiocirculatory failure after intraoperative application of dipyrrone. *Anaesthesist* 2003;52(4):321—5.
701. Eckle T., Ghanayim N., Trick M. et al. Intraoperative metamizol as cause for acute anaphylactic collapse. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22(10):810—2.
702. Wojas-Pelc A., Setkowicz M., Kiełtyka A., Bogdaszewska-Czabanowska J. Cutaneous changes occurring after taking non-steroidal anti-inflammatory drugs—five-years' retrospective studies. *Przegl Lek* 2002;59(12):968—72.
703. Karakaya G., Kalyoncu A.F. Metamizole intolerance and bronchial asthma. *Allergol*

- Immunopathol (Madr) 2002;30(5):267—72.
704. Gillis J., Brogden R. Ketorolac. A reap-praisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetics and therapeutics use in pain management. *Drug* 1997;53:139—88.
705. Rainer T.H. Cost effectiveness analysis of intravenous ketorolac and morphine for treating pain after limb injury: double blind randomised controlled trial. *BMJ*. 2000;321:1247—51.
706. Dula D.J., Anderson R., Wood G.C. A prospective study comparing i.m. ketorolac with i.m. meperidine in the treatment of acute biliary colic. *J Emerg Med* 2001;20:121—4.
707. Innes G.D., Groskerry P., Worhigton J. et al. Ketorolac versus acetaminophen-codeine in the emergency department of acute pain. *J Emerg Med* 1998;16:549—56.
708. McGuire D.A., Sanders K., Hendricks S.D. Comparison of ketorolac and opioid analgesics in postoperative ACL reconstruction outpatient pain control. *Arthroscopy* 1993;9:653—61.
709. Calmet J., Esteve C., Boada S., Gine J. Analgesic effect of intra-articular ketorolac in knee arthroscopy: comparison of morphine and bupivacaine. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc* 2004;12:552—5.
710. Martin Carrasco C., Rodriquez Vasquez M., Palacios Garcia R. A double-blind study of analgesic efficacy in kidney colic of the combination of dipyron and spasmolytic with keto-rolac trometamol. *Arch Esp Urol* 1993;46:763—8.
711. Marin-Bertolin S., de Andres J., Gonzalez-Martinez R. et al. A controlled, randomized, double-blind study of ketorolac for postoperative analgesia after plastic surgery. *Ann Plast Surg* 1997;38:478—84.
712. Gonzalez-Garcia C.A., Ibarra-Ibarra L.G., Barbosa-Vivanco S. Comparative study of ketorolac and dipyron administered orally in the treatment of postoperative pain. *Proc West Pharmacol Soc* 1994;37:121—2.
713. Rubin P., Yee J.P., Ruoff G. Comparison of long-term safety of ketorolac tromethamine and aspirin in the treatment of chronic pain. *Pharmacotherapy* 1990;10:106—10.
714. Long-term ketorolac use: an evidence - based summary of safety and efficacy. *Drug News Update* 2003;5. На сайте: [www.wsib.on.ca](http://www.wsib.on.ca).
715. De Abajo F.J. Ketorolac and gastrointestinal toxicity: A perspective from 1998. На сайте: [www.hsph.harvard.edu](http://www.hsph.harvard.edu).
716. Traversa G., Walker A.M., Ippolito F.M. et al. Gastrointestinal toxicity of different nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Epidemiology* 1995;6:49—54.
717. Menniti-Ippolito F., Maggini M., Raschetti R. et al. Ketorolac use in outpatients and gastro-intestinal hospitalization: a comparison with other non steroidal anti-inflammatory drugs in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:393—7.
718. Strom B.L., Berlin J.A., Kinman J.L. et al. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study. *JAMA* 1996;275:376—82.
719. Gales B.J., Gales M.A. Death associated with inappropriate ketorolac dosing. *Ann. Pharmacotherapy* 1995;29:1299 (abstr).
720. Fleming B.M., Coombs D.W. Bleeding diathesis after perioperative ketorolac. *Anesth Analg* 1991;73:235 (abstr).
721. Feldman H.I., Kinnman J.L., Berlin J.A. et al. Parenteral ketorolac: the risk for acute renal failure. *Ann Intern Med* 1997;127:493—4.
722. Меладзе З.А., Гунько В.И., Бутров А.В. Применение НПВП в амбулаторной хирургической стоматологии. В сб. тез. конференции «Клинические и теоретические аспекты боли». М., 2001.
723. Верткин А.Л., Вовк Е.И., Наумов А.В., Горулева Е.И. Некоторые вопросы дифференциального назначения лекарственных препаратов для терапии острой боли. На сайте: [www.intensive.ru](http://www.intensive.ru).
724. Mauleon D., Artigas R., Garcia M., Carganico G. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs* 1996;52(suppl 5):24—45.
725. Barbanjo M., Antonijoan R., Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(4):245—62.
726. Iohom G., Walsh M., Higgins G., Shorten G. Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty. *Br J Anaesth* 2002;88(4):520—6.
727. Leman P., Kapadia Y., Herington J. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in

- lower limb injury. *Emerg Med J* 2003;20(6):511—3.
728. Sanchez-Carpena J., Dominguez-Hervella F., Garcia I. et al. Comparison of intravenous dexketoprofen and dipyrone in acute renal colic. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(8):751—60.
729. Bagan J., Lopez Arranz J., Valencia E. et al. Clinical comparison of dexketoprofen trometamol and dipyrone in postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol* 1998;38(12 suppl):55—64.
730. McGurk M., Robinson P., Rajayogeswaran V. et al. Clinical comparison of dexketoprofen trometamol, ketoprofen, and placebo in postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol* 1998;38(12 suppl):46—54.
731. Jimenez-Martinez E., Gasco-Garcia C., Arrieta-Blanco J. et al. Study of the analgesic efficacy of Dexketoprofen Trometamol 25 mg. vs. Ibuprofen 600 mg. after their administration in patients subjected to oral surgery. *Med Oral* 2004;9(2):138—43.
732. Ezcurdia M., Cortejoso F., Lanzon R. et al. Comparison of the efficacy and tolerability of dexketoprofen and ketoprofen in the treatment of primary dysmenorrhea. *J Clin Pharmacol* 1998;38(12 suppl):65—73.
733. Allais G., De Lorenzo C., Airola G. et al. Dexketoprofen trometamol in the treatment of acute migraine attack. *Minerva Med* 2000;91(7—8):153—9.
734. Zippel H., Wagenitz A. Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery: A multicentre, double-blind, randomised, parallel-group clinical trial. *Clin Drug Investig* 2006;26(9):517—28.
735. Rodriguez M., Contreras D., Galvez R. et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain* 2003;104(1—2):103—10.
736. Hanna M., Elliott K., Stuart-Taylor M. et al. Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular dexketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery. *Br J Clin Pharmacol* 2003;5(2):126—33.
737. Zippel H., Wagenitz A. A multicentre, randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of intramuscular dexketoprofen versus diclofenac in the symptomatic treatment of acute low back pain. *Clin Drug Investig* 2007;27(8):533—43.
738. Balfour J., Fitton A., Barradell L. Lornoxicam. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions. *Drugs* 1996;51(4):639—57.
739. Norholt S., Sindet-Pedersen S., Larsen U. et al. Pain control after dental surgery: a double-blind, randomised trial of lornoxicam versus morphine. *Pain* 1996;67(2—3):335—43.
740. Inan N., Ozcan N., Takmaz S. et al. Efficacy of lornoxicam in postoperative analgesia after total knee replacement surgery. *Agri* 2007;19(2):38—45.
741. Papadima A., Lagoudianakis E., Antonakis P. et al. Parecoxib vs. lornoxicam in the treatment of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomised placebo-controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2007;24(2):154—8.
742. Sapolya O., Karamanoglu B., Memis D. Analgesic effects of lornoxicam after total abdominal hysterectomy. *J Opioid Manag* 2007;3(3):155—9.
743. Sener M., Yilmazer C., Yilmaz I. et al. Efficacy of lornoxicam for acute postoperative pain relief after septoplasty: a comparison with diclofenac, ketoprofen, and dipyrone. *J Clin Anesth* 2008;20(2):103—8.
744. Rose P., Steinhäuser C. Comparison of Lornoxicam and Rofecoxib in Patients with Activated Osteoarthritis (COLOR Study). *Clin Drug Investig* 2004;24(4):227—36.
745. Yakhno N., Guekht A., Skoromets A. et al. Analgesic efficacy and safety of lornoxicam quick-release formulation compared with diclofenac potassium: randomised, double-blind trial in acute low back pain. *Clin Drug Investig* 2006;26(5):267—77.
746. Kidd B., Frenzel W. A multicenter, randomized, double blind study comparing lornoxicam with diclofenac in osteoarthritis. *J Rheumatol* 1996;23(9):1605—11.
747. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Коломиец Е.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения кетопрофена, лорноксикама, нимесулида и целекоксиба у больных

- остеоартрозом. РМЖ 2004;12(14):844–7.
748. Цурко В.В., Балабанова Р.М., Олюнин Ю.А. и др. Внутрисуставное введение лорноксикама: клинико-экспериментальное обоснование и оценка эффективности. *Consilium medicum* 2006;(7):23–9.
749. Насонова В.А. Вольтарен (диклофенак натрия) в ревматологии в начале XXI века. На сайте: [www.rmj.ru](http://www.rmj.ru).
750. Имамединова Г.Р., Чичасова Н.В. Вольтарен в практике ревматолога. На сайте: [www.rmj.ru](http://www.rmj.ru).
751. 30 лет доверия вольтарену. На сайте: [www.paininfo.ru](http://www.paininfo.ru).
752. Singh G., Vadhavkar S., Mithal A., Triadafilopoulos G. Comparing Apples with Oranges: Choice of Comparator Non-Selective NSAIDs Alters the Gastrointestinal Safety Advantages of Cox-2 Inhibitors in Clinical Trials of Arthritis Patients. *ACR* 2007;737.
753. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. *JAMA* 2006;296:1633–44.
754. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. *Exp. Opin Pharmacother* 2004;5(6):1347–57.
755. Насонова В.А. Ацеклофенак (аэргал) в ревматологической практике. *Тер арх* 2005;77(5):87–90.
756. Dingle J. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. *Z Rheumatol* 1999;58(3):125–9.
757. Presser Lima P., Fontanella V. Analgesic efficacy of aceclofenac after surgical extraction of impacted lower third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35(6):518–21.
758. Dooley M., Spencer C., Dunn C. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs* 2001;61(9):1351–78.
759. Batlle-Gualda E., Roman Ivorra J., Martin-Mola E. et al. Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double-blind 6-week randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15(8):900–8.
760. Ward D., Veys E., Bowdler J., Roma J. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1995;14(6):656–62.
761. Kornasoff D., Frerick H., Bowdler J., Montull E. Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1997;16(1):32–8.
762. Perez Busquier M., Calero E., Rodriguez M. et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1997;16(2):154–9.
763. Martin-Mola E., Gijon-Banos J., Ansoleaga J. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1995;15(3):111–6.
764. Lemmel E., Leeb B., De Bast J., Aslanidis S. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain. *Curr Med Res Opin* 2002;18(3):146–53.
765. Haskinson E. C., Irani M., Murray F. A large prospective open-label, multi-centre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur J Rheumatol Inflamm* 2000;17:1–7.
766. Lanas A., Garcia-Rodriguez L., Arroyo M. et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *GUT* 2006;55(12):1731–8.
767. Гришаева Г.П., Балабанова Р.М. Опыт применения АЭРТАЛА (АЦЕКЛОФЕНАКА) при лечении ревматических заболеваний. *Трудный пациент* 2005;2.
768. Moore N. Forty years of ibuprofen use. *Int J Clin Pract (suppl)* 2003;(135):28–31.
769. Zuurmond W. Pain treatment with NSAIDs, primary focus on ibuprofen. *Clin Rheumatol* 2001;20(suppl)1:6–8.
770. Kokki H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for postoperative pain: a focus on children. *Paediatr Drugs* 2003;5(2):103–23.
771. Rampal P., Moore N., Van Ganse E. et al. Gastrointestinal tolerability of ibuprofen compared with paracetamol and aspirin at over-the-counter doses. *J Int Med Res* 2002;30(3):301–8.
772. Strom B., Schinnar R., Bilker W. et al.

- Gastrointestinal tract bleeding associated with naproxen sodium vs ibuprofen. *Arch Intern Med* 1997;157(22):2626—31.
773. Blot W., McLaughlin J. GI bleeding in relation to analgesic use. *Digestion* 1998;59:207.
774. Singh G. Gastrointestinal complications and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from ARAMIS database. *Am J Therapeutics* 2000;7:115—21.
775. Autret-Leca E., Bensouda-Grimaldi L., Maurage C., Jonville-Bera A. Upper gastrointestinal complications associated with NSAIDs in children. *Therapie* 2007;62(2):173—6.
776. Hawkey C., Svoboda P., Fiedorowicz-Fabrycy I. et al. Gastroduodenal safety and tolerability of lumiracoxib compared with Ibuprofen and celecoxib in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2004;31(9):1804—10.
777. Müller P., Simon B. Effects of ibuprofen lysinate and acetylsalicylic acid on gastric and duodenal mucosa. Randomized single-blind placebo-controlled endoscopic study in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung* 1994;44(7):840—3.
778. Rodriguez S., Olguin A., Miralles C., Viladrich P. Characteristics of meningitis caused by Ibuprofen: report of 2 cases with recurrent episodes and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2006;85(4):214—20.
779. Veys E. 20 years' experience with ketoprofen. *Scand J Rheumatol Suppl* 1991;90(suppl)1—44.
780. Jokhio I., Siddiqui K., Waraich T. et al. Study of efficacy and tolerance of ketoprofen and diclofenac sodium in the treatment of acute rheumatic and traumatic conditions. *J Pak Med Assoc* 1998;48(12):373—6.
781. Осипова Н.А., Петрова В.В., Ермолаев П.М., Береснев В.А. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении послеоперационной боли у онкологических больных. *Фарматека* 2006;6:121.
782. Mills S., Bloch M., Bruckner F. Double-blind cross-over study of ketoprofen and ibuprofen in management of rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1973;4(5884):82—4.
783. Uddenfeldt P., Leden I., Rubin B. A double-blind comparison of oral ketoprofen 'controlled release' and indomethacin suppository in the treatment of rheumatoid arthritis with special regard to morning stiffness and pain on awakening. *Curr Med Res Opin* 1993;13(3):127—32.
784. Arone S. Long term study of ketoprofen SR in elderly patients. *Scand J Rheumatol (suppl)*1989;83:15—9.
785. Le Loet X. Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20 000 patients. *Scand J Rheumatol (suppl)*1989;83:21—7.
786. Schattenkirchner M. Long-term safety of ketoprofen in an elderly population of arthritic patients. *Scand J Rheumatol (suppl)*1991;91:27—36.
787. Чичасова Н.В., Иммаметдинова Г.Р., Каратеев А.Е. и др. Эффективность и безопасность кетопрофена (кетонал) при ревматоидном артрите (клинико-эндоскопическое исследование) *Науч-практик ревматол* 2001;1:47—52.
788. Гельфанд Б.Р., Кириенко П.А., Леванович Д.А., Борзенко А.Г. Сравнительная оценка эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых для послеоперационного обезболивания. *Вестн интенс тер* 2002;4:83—8.
789. Lanza F., Codispoti J., Nelson E. An endoscopic comparison of gastroduodenal injury with over-the-counter doses of ketoprofen and acetaminophen. *Am J Gastroenterol* 1998;93(7):1051—4.
790. Jerussi T., Caubet J., McCray J., Handley D. Clinical endoscopic evaluation of the gastroduodenal tolerance to (R)- ketoprofen, (R)- flurbiprofen, racemic ketoprofen, and paracetamol: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Pharmacol* 1998;38(2 suppl):19—24.
791. Hart F., Boardman P. Indometacin: a new non-steroidal antiinflammatory agent. *BMJ* 1963;2(5363):965—70.
792. Lockie L. Tolerability and efficacy of long-term daily administration of indomethacin for moderate to severe chronic arthritic disorders. *Clin Ther* 1986;8(4):398—405.
793. Ekstrand R., Alvan G., Le Orme M. et al. Double-blind dose-response study of indomethacin in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Pharmacol* 1980;17(6):437—42.
794. Domljan Z., Durrigl T. Double-blind crossover comparison of piroxicam and indomethacin in rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1983;6(3):291—6.



795. Crowley B., Hamill J., Lyndon S. et al. Controlled-release indomethacin and sustained-release diclofenac sodium in the treatment of rheumatoid arthritis: a comparative controlled clinical trial. *Curr Med Res Opin* 1990;12(3):143—50.
796. Huskisson E. Four commonly prescribed non-steroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1991;11(2):8—12.
797. Бочкова А.Г. Нестероидные противовоспалительные препараты при анкилозирующем спондилите. *Consilium Medicum* 2005;7:2.
798. Бунчук Н.В. Анкилозирующий спондилит: Новые возможности и перспективы фармакотерапии. *Фарматека* 2006;6:121.
799. Calin A., Elswood J. A prospective nationwide cross-sectional study of NSAID usage in 1331 patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1990;17(6):801—3.
800. Zochling J., Bohl-Bühler M., Baraliakos X. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in ankylosing spondylitis—a population-based survey. *Clin Rheumatol* 2006;25(6):794—800.
801. Khan M. A. A double blind comparison of diclofenac and indometacin in the treatment of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1987;14:118—23.
802. Battle-Gualda E., Figueroa M., Ivorra J., Raber A. The efficacy and tolerability of aceclofenac in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: a multicenter controlled clinical trial. *Aceclofenac Indomethacin Study Group. J Rheumatol* 1996;23(7):1200—6.
803. Cronstein B., Terkeltaub R. The inflammatory process of gout and its treatment. *Arthritis Res Ther* 2006;8(suppl 1):3.
804. Pittman J., Bross M. Diagnosis and management of gout. *Am Fam Physician* 1999;59:1799—806.
805. Thompson M., Percy J. Further experience with indomethacin in the treatment of rheumatic disorders. *BMJ* 1966;5479:80—3.
806. Барскова В.Г., Якунина И.А. Противовоспалительная терапия острого и хронического подагрического артрита *Consilium Medicum* 2005;7:2.
807. Василенко В.Х., Цодиков Г.В., Минушкин О.Н. Влияние некоторых противоревматических средств на слизистую оболочку желудка. *Клин мед* 1971;1:3—9.
808. Шостак Н.А., Рябкова А.А., Савельев В.С., Малярова Л.Н. Желудочно-кишечное кровотечение как осложнение гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Тер арх* 2003;5:70—4.
809. Kewitz H. Rare but serious risks associated with non-narcotic analgesics: clinical experience. *Med Toxicol* 1986; 1(suppl)1:86—92.
810. Willburger R., Mysler E., Derbot J. et al. Lumiracoxib 400 mg once daily is comparable to indomethacin 50 mg three times daily for the treatment of acute flares of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(7):1126—32.
811. Mastbergen S., Jansen N., Bijlsma J., Lafeber F. Differential direct effects of cyclo-oxygenase-1/2 inhibition on proteoglycan turnover of human osteoarthritic cartilage: an in vitro study. *Arthritis Res Ther* 2006;8(1):R2.
812. Ding C. Do NSAIDs affect the progression of osteoarthritis? *Inflammation* 2002;26(3):139—42.
813. Dingle J. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. *Z Rheumatol* 1999;58(3):125—9.
814. Rainsford K. Profile and mechanisms of gastrointestinal and other side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Am J Med* 1999;107(6A):27—35.
815. Wiseman E., Chang Y., Lombardino J. Piroxicam, a novel anti-inflammatory agent. *Arzneimittelforschung* 1976; 26(7):1300—3.
816. Tweddell E., Willcocks W. An evaluation of piroxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent. A multicentre trial. *S Afr Med J* 1981;59(25):915—6.
817. Brogden R., Heel R., Speight T., Avery G. Piroxicam. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy. *Drugs* 1984;28(4):292—323.
818. Edwards J., Loke Y., Moore R., McQuay H. Single dose piroxicam for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD002762.
819. SelHuk E., Gomel M., Apaydin S. et al. The postoperative analgesic efficacy and safety of piroxicam (FDDF) and naproxen sodium. *Int J Clin Pharmacol Res* 1998;18(1):21—9.
820. Englert R., Fontanesi G., MЯller P. et al. Piroxicam fast-dissolving dosage form in the

- treatment of patients with acute low back pain. *Clin Ther* 1996;18(5):843–52.
821. Lightfoot R. Comparison of the efficacy and safety of etodolac and piroxicam in patients with rheumatoid arthritis. *Etodolac Study 326 Rheumatoid Arthritis Investigators Group. J Rheumatol Suppl* 1997;47:10–6.
822. Astorga Paulsen G., Baigun S., Galvao de Figueiredo J., Gomes de Freitas G. Efficacy and tolerability comparison of etodolac and piroxicam in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *Curr Med Res Opin* 1991;12(6):401–12.
823. Atkinson M., Khanna V., Menard H. et al. A comparison of tenoxicam and piroxicam in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992;19(4):538–42.
824. Navani S., Raghu C., Jha R. et al. Phase IV evaluation of piroxicam in acute and chronic painful inflammatory disorders: an Indian study. *Int J Tissue React* 1989;11(1):47–51.
825. Муравьев Ю.В., Мамистова А.И., Сигидин Я.А. Пироксикам при лечении ревматоидного артрита. *Тер арх* 1988;60 (4):128–30.
826. Runkel R., Chaplin M., Boost G. et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of naproxen in various laboratory animals and human subjects. *J Pharm Sci* 1972;61(5):703–8.
827. Blechman W., Willkens R., Boncaldo G. et al. Naproxen in osteoarthritis. Double-blind crossover trial. *Ann Rheum Dis* 1978;37(1):80–4.
828. Bowers D., Dyer H., Fosdick W. et al. Naproxen in rheumatoid arthritis. A controlled trial. *Ann Intern Med* 1975;83(4):470–5.
829. Aeidler H. Clinical results of a multicenter double-blind examination of naproxen compared to indomethacin in chronic rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and osteoarthritis. *Arzneimittelforschung* 1975;25(2A):315–8.
830. Melton J. 3rd, Lussier A., Ward J. et al. Naproxen vs. aspirin in osteoarthritis of the hip and knee. *J Rheumatol* 1978;5(3):338–46.
831. Björkenheim J., Helland J., Peltonen J. A double-blind crossover evaluation of naproxen and piroxicam in osteoarthritis of hip or knee. *J Int Med Res* 1985;13(5):263–9.
832. Clarke A. A Double-blind comparison of naproxen against indometacin in osteoarthritis. *Arzneimittelforschung* 1975;25(2A):302–4.
833. Martinez-Lavin M., Holman K., Smyth C., Vaughan J. A comparison of naproxen, indomethacin and aspirin in osteoarthritis. *J Rheumatol* 1980;7(5):711–6.
834. Castles J., Moore T., Vaughan J. et al. Multicenter comparison of naproxen and indomethacin in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 1978;138(3):362–6.
835. Kajander A., Martio J. Diclofenac sodium (Voltaren) and naproxen in the treatment of rheumatoid arthritis: a comparative double-blind study. *Scand J Rheumatol Suppl* 1978;22:57–62.
836. Warner J., Weideman R., Kelly K. et al. The risk of acute myocardial infarction with etodolac is not increased compared to naproxen: a historical cohort analysis of a generic COX-2 selective inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008;13(4):252–60.
837. Sibilia J., Deray G., Montalescot G. What do we know about the cardiovascular toxicity of the NSAIDs? *Presse Med* 2006;35(suppl 1):11–23.
838. Farkouh M., Verheugt F., Ruland S. et al. A comparison of the blood pressure changes of lumiracoxib with those of ibuprofen and naproxen. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10(8):592–602.
839. Brook R., Kramer M., Blaxall B., Bisognano J. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2000;2(5):319–23.
840. Gislasen G., Rasmussen J., Abildstrom S. et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med* 2009;169(2):141–9.
841. Rahme E., Nedjar H. Risks and benefits of COX-2 inhibitors vs non-selective NSAIDs: does their cardiovascular risk exceed their gastrointestinal benefit? A retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(3):4358.
842. Rainsford K. Nimesulide — a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin* 2006;22(6):1161–70.
843. Bianchi M., Broggin M. A randomized, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee. *Drug* 2003;63 (suppl 1):37–46.

844. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите. РМЖ 2006;16:24–9.
845. Lüscher P., Pawlowski C., Friedrich I. et al. Double-blind, randomised, multi-centre clinical study evaluating the efficacy and tolerability of nimesulide in comparison with etodolac in patients suffering from osteoarthritis of the knee. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1994;14(2):29–38.
846. Huskisson E., Macciocchi A., Rahlfs V. et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study. *Curr Ther Res* 1999;60:253–65.
847. Kriegel W., Korff K., Ehrlich J. et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract* 2001;55(8):510–4.
848. Pilotto A., Franceschi M., Leandro G. et al. The risk of upper gastrointestinal bleeding in elderly users of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs: the role of gastroprotective drugs. *Aging Clin Exp Res* 2003;15(6):494–9.
849. Menniti-Ippolito F., Maggini M., Raschetti R. et al. Ketorolac use in outpatients and gastrointestinal hospitalization: a comparison with other non-steroidal anti-inflammatory drugs in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:393–7.
850. Astarita C., Franzese A., Sproviero S. et al. The epidemiology of adverse reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. Nimesulide is tolerated by patients with adverse reactions to NSAIDs and modulates in man the skin response to histamine and codeine. *Recenti Prog Med* 1992;83(10):567–71.
851. Asero R. Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82(6):554–8.
852. Senna G., Passalacqua G., Dama A. et al. Nimesulide and meloxicam are a safe alternative drugs for patients intolerant to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2003;35(10):393–6.
853. Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Безопасность нimesулида: эмоции или взвешанная оценка? *Consilium medicum* 2007;9:60–4.
854. Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нimesулид: новые данные. РМЖ 2001;15:6–8.
855. Бадокин В.В. Применение нimesулида в ревматологической практике. *Фарматека* 2006;6:32–6.
856. Балабанова Р.М., Белов Б.С., Чичасова Н.В. и др. Эффективность нimesулида при ревматоидном артрите. *Фарматека* 2004;7:55–8.
857. Thompson J., Sharpe P., Kiani S., Owen-Smith O. Effect of meloxicam on postoperative pain after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 2000;84(2):151–4.
858. Akarsu T., Karaman S., Akercan F. et al. Preemptive meloxicam for postoperative pain relief after abdominal hysterectomy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004;31(2):133–6.
859. Aoki T., Yamaguchi H., Naito H. et al. Premedication with cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam reduced postoperative pain in patients after oral surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35(7):613–7.
860. Calvo A., Sakai V., Giglio F. et al. Analgesic and anti-inflammatory dose-response relationship of 7,5 and 15 mg meloxicam after lower third molar removal: a double-blind, randomized, crossover study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007;36(1):26–31.
861. Kurukahvecioglu O., Karamercan A., Ege B. et al. Effect of meloxicam on postoperative pain relief after inguinal hernia repair with local anaesthesia. *West Indian Med J* 2007;56(6):530–3.
862. Anwari J., Anjum S., Al-Khunain S. Placebo controlled comparison of the opioid sparing effect of meloxicam and diclofenac after abdominal hysterectomy. *Saudi Med J* 2008;29(3):379–83.
863. Gilron I., Orr E., Tu D. et al. A randomized, double-blind, controlled trial of perioperative administration of gabapentin, meloxicam and their combination for spontaneous and movement-evoked pain after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 2009;108(2):623–30.
864. La Grenade C., Lee L., Weaver J. et al. Comparison of reporting of Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrosis in association with selective COX-2 inhibitors. *Drugs Saf* 2005;28(10):917–24.

865. Цветкова Е.С. Мовалис в терапии остеоартроза. Науч-практич ревматол 2001;1:67–71.
866. Цветкова Е.С. Оценка эффективности применения мовалиса при остеоартрозе и ревматоидном артрите (данные многоцентрового российского исследования). Науч-практич ревматол 2005;2:29–31.
867. Шостак Н.А., Аксенова А.В., Шеметов Д.А., Аринина Е.Е. Опыт применения мовалиса при синдроме болей в нижней части спины (ЛВР). Тер арх 1999;11:50–2.
868. Коган К.М., Золотарева Г.Д., Шмидт Е.И. Опыт применения мовалиса у больных остеоартритом в клиниках Москвы. Тер арх 1999;11:52–4.
869. Алексеев В.В., Алексеев А.В. Ранние и отдаленные результаты лечения мелоксикамом болей в спине при остеоартрозе. Consilium medicum 2007;9:28–33.
870. Каратеев А.Е. Использование целекоксиба в ревматологии, кардиологии, неврологии и онкологии. РМЖ 2007;15,22(303):1660–8.
871. Mastbergen S., Huisman A., Polak A. et al. Selective COX-2 inhibitor is beneficial for matrix turnover of osteoarthritic cartilage: a clinical study. Ann Rheum Dis 2006;65(suppl II):398.
872. Rahme E., Bardou M., Dasgupta K. et al. Hospitalization for gastrointestinal bleeding associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs among elderly patients using low-dose aspirin: a retrospective cohort study. Rheumatology (Oxford) 2007;46(2):265–72.
873. Wang J., Mullins C., Mamdani M. et al. New diagnosis of hypertension among celecoxib and nonselective NSAID users: a population-based cohort study. Ann Pharmacother 2007;41(6):937–43.
874. Solomon S., Wittes J., Finn P. et al. Cardiovascular Risk of Celecoxib in 6 Randomized Placebo-Controlled Trials. Circulation 2008;117:2104–13.
875. Howes L. Selective COX-2 inhibitors, NSAIDs and cardiovascular events — is celecoxib the safest choice? Therapeutics and Clinical Risk Management 2007;3(5):831–45.
876. Чичасова Н.В., Имаметдинова Г.Р., Насонов Е.Л. Целебрекс в лечении заболеваний суставов у больных с факторами риска развития гастропатий и сердечно-сосудистой патологии. Науч-практич ревматол 2004;1:39–42.
877. Цветкова Е.С., Алексеева Л.И., Балабанова Р.М. и др. Эффективность и переносимость целебрекса при остеоартрозе (данные российского исследования). Тер арх 2001;5:61–3.
878. Каратеев А.Е. Гастроуденальная переносимость целекоксиба (целебрекса) у больных остеоартрозом: эндоскопическая оценка. Тер арх 2001;5:64–6.
879. Matsumoto A., Cavanaugh P. Etoricoxib. Drugs Today (Barc) 2004;40(5):395–414.
880. Martina S., Vesta K., Ripley T. Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor. Ann Pharmacother 2005;39(5):854–62.
881. Brooks P., Kubler P. Etoricoxib for arthritis and pain management. Ther Clin Risk Manag 2006;2(1):45–57.
882. Schwartz J., Dallob A., Larson P. et al. Comparative inhibitory activity of etoricoxib, celecoxib, and diclofenac on COX-2 versus COX-1 in healthy subjects. J Clin Pharmacol 2008;48(6):745–54.
883. Malmstrom K., Sapre A., Coughlin H. et al. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study. Clin Ther 2004;May;26(5):667–79.
884. Liu W., Loo C., Tan H. et al. Comparison of preemptive analgesia efficacy between etoricoxib and rofecoxib in ambulatory gynecological surgery. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao 2004;26(6):666–70.
885. Puura A., Puolakka P., Rorarius M. et al. Etoricoxib pre-medication for post-operative pain after laparoscopic cholecystectomy. Acta Anaesthesiol Scand 2006;50(6):688–93.
886. Rasmussen G., Malmstrom K., Bourne M. et al. Etoricoxib provides analgesic efficacy to patients after knee or hip replacement surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Anesth Analg 2005;101(4):1104–11.
887. Chang D., Desjardins P., King T. et al. The analgesic efficacy of etoricoxib compared with oxycodone/acetaminophen in an acute postoperative pain model: a randomized, double-blind clinical trial. Anesth Analg 2004;99(3):807–15.
888. Malmstrom K., Kotey P., Cichanowitz N. et al. Analgesic efficacy of etoricoxib in primary dys-

- menorrhoea: results of a randomized, controlled trial. *Gynecol Obstet Invest* 2003;56(2):65—9.
889. Nor Azlin M., Maryasalwati I., Norzilawati M. et al. The efficacy of etoricoxib vs mefenamic acid in the treatment of primary dysmenorrhoea: a randomised comparative trial. *J Obstet Gynaecol* 2008;28(4):424—6.
890. Rubin B., Burton R., Navarra S. et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(2):598—606.
891. Moore R., Derry S., McQuay H. Discontinuation rates in clinical trials in musculoskeletal pain: meta-analysis from etoricoxib clinical trial reports. *Arthritis Res Ther* 2008;10(3):R53.
892. Krueger K., Lino L., Dore R. et al. Gastrointestinal tolerability of etoricoxib in rheumatoid arthritis patients: results of the etoricoxib vs diclofenac sodium gastrointestinal tolerability and effectiveness trial (EDGE-II). *Ann Rheum Dis* 2008;67(3):315—22.
893. Baraf H., Fuentealba C., Greenwald M. et al. Gastrointestinal side effects of etoricoxib in patients with osteoarthritis: results of the Etoricoxib versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness (EDGE) trial. *J Rheumatol* 2007;34(2):408—20.
894. Van der Heijde D., Baraf H., Ramos-Remus C. et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1205—15.
895. Zerbini C., Ozturk Z., Grifka J. et al. Efficacy of etoricoxib 60 mg/day and diclofenac 150 mg/day in reduction of pain and disability in patients with chronic low back pain: results of a 4-week, multinational, randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin* 2005;21(12):2037—49.
896. Birbara C., Puopolo A., Munoz D. et al. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability - a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *J Pain* 2003;4(6):307—15.
897. Sheldon E., Bird S., Smugar S. et al. Correlation of measures of pain, function, and overall response: results pooled from two identical studies of etoricoxib in chronic low back pain. *Spine* 2008;1;33(5):533—8.
898. Bingham C. 3rd, Sebba A., Rubin B. et al. Efficacy and safety of etoricoxib 30 mg and celecoxib 200 mg in the treatment of osteoarthritis in two identically designed, randomized, placebo-controlled, non-inferiority studies. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(3):496—507.
899. Hunt R., Harper S., Watson D. et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol* 2003;98(8):1725—33.
900. Ramey D., Watson D., Yu C. et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin* 2005;21(5):715—22.
901. Curtis S., Ko A., Bolognese J. et al. Pooled analysis of thrombotic cardiovascular events in clinical trials of the COX-2 selective Inhibitor etoricoxib. *Curr Med Res Opin* 2006;22(12):236574.
902. Quercia O., Emiliani F., Foschi F., Stefanini G. Safety of etoricoxib in patients with reactions to NSAIDs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(3):163—7.
903. Viola M., Quarantino D. Gaeta F. et al. Etoricoxib tolerability in patients with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143(2):103—8.
904. El Miedany Y., Youssef S., Ahmed I., El Gaafary M. Safety of etoricoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97(1):105—9.
905. Ostensen M., Khamashta M., Lockshin M. et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Care Res* 2006;6:2009.
906. Orstensen M., Skomsvoll J. Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(3):571—80.
907. Chan V. A mechanistic perspective on the specificity and extent of COX-2 inhibition in pregnancy. *Drug Saf* 2004;27(7):421—6.
908. Ostensen M, Ostensen H. Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs in pregnant

- patients with rheumatic disease. *J Rheumatol* 1996;23(6):1045–9.
909. Burdan F., Belzek A. Current opinions on embryotoxic and teratogenic effects of ibuprofen. *Pol Merkur Lekarski* 2001;11(63):266–70.
910. Burdan F., Sykut J., Przybylski P. Developmental toxicity of naproxen. *Pol Merkur Lekarski* 2007;23(134):155–8.
911. Bar-Oz B., Clementi M., Di Gianantonio E. et al. Metamizol (dipyrone, optalgin) in pregnancy, is it safe? A prospective comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;119(2):176–9.
912. Nielsen G., Sorensen H., Larsen H. et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* 2001;322:266–70.
913. Li D., Liu L., Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003;327:368–73.
914. Keim S., Klebanoff M. Aspirin use and miscarriage risk. *Epidemiology* 2006;17(4):435–9.
915. Kozer E., Costei A., Boskovic R. et al. Effects of aspirin consumption during pregnancy on pregnancy outcomes: meta-analysis. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2003;68(1):70–84.
916. Alano M., Ngougma E., Ostrea E., Konduri G. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2001;107(3):519–23.
917. Van Marter L., Leviton A., Allred E. et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug consumption during pregnancy. *Pediatrics* 1996;97(5):658–63.
918. Ito S., Lee A. Drug excretion into breast milk-overview. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55(5):617–27.
919. Needs C., Brooks P. Antirheumatic medication during lactation. *Br J Rheumatol* 1985;24(3):291–7.
920. Knoppert D., Stempak D., Baruchel S., Koren G. Celecoxib in human milk: a case report. *Pharmacotherapy*. 2003, 23(1):97–100.
921. Hale T., McDonald R., Boger J. Transfer of celecoxib into human milk. *J Hum Lact* 2004;20(4):397–403.
922. Gardiner S., Doogue M., Zhang M., Begg E. Quantification of infant exposure to celecoxib through breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61(1):101–4.
923. Jacqz-Aigrain E., Serreau R., Boissinot C. et al. Excretion of ketoprofen and nalbuphine in human milk during treatment of maternal pain after delivery. *Ther Drug Monit* 2007;29(6):815–8.
924. Wischnik A., Manth S., Lloyd J. et al. The excretion of ketorolac tromethamine into breast milk after multiple oral dosing. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36(5):521–4.
925. Lebedevs T., Wojnar-Horton R., Yapp P. et al. Excretion of indomethacin in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32(6):751–4.
926. Banta-Wright S. Minimizing infant exposure to and risks from medications while breastfeeding. *J Perinat Neonatal Nurs* 1997;11(2):71–84.
927. Harris R. Cyclooxygenase-2 (cox-2) and the inflammogenesis of cancer. *Subcell Biochem* 2007;42:93–126.
928. Thun M., Henley S., Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:252–66.
929. Gately S., Li W.W. Multiple roles of COX-2 in tumor angiogenesis: a target for antiangiogenic therapy. *Semin Oncol* 2004;31 (suppl 7):2–11.
930. Grösch S., Maier T., Schiffmann S., Geisslinger G. Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Independent Anticarcinogenic Effects of Selective COX-2 Inhibitors. *J N Cancer Inst* 2006;98(11):736–47.
931. Renard J., Julemont F., de Leval X., Pirotte B. The use of nimesulide and its analogues in cancer chemoprevention. *Anticancer Agents Med Chem* 2006;6(3):233–7.
932. Masferrer J., Leahy K., Koki A. et al. Antiangiogenic and Antitumor Activities of Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Cancer Research* 2000;60:1306–11.
933. Subbaramaiah K., Du B., Chang M. et al. Celecoxib inhibits prostate cancer growth: evidence of a cyclooxygenase-2-independent mechanism. *Clin Cancer Res* 2005;11(5):1999–2007.
934. Baron J. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer. *Prog Exp Tumor Res* 2003;37:1–24.

935. Rostom A., Dube C., Lewin G. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review. *Ann Intern Med* 2007;146:376–89.
936. Burke C., Bauer W., Lasner B. Chemoprevention of colorectal cancer: slow, steady progress. *Clev Clin J Med* 2003;70:346–50.
937. Gonzalez-Perez A., Garcia Rodriguez L., Lopez-Ridaura R. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cancer sites other than the colon and rectum: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2003;3(1):28.
938. Corley D., Kerlikowske K., Verma R., Buffler P. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003;124(1):47–56.
939. Каратаев А.Е., Насонова В.А., Муравьев Ю.В. Прием НПВП и риск развития злокачественных опухолей верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Тер арх* 2001;12:71–3.
940. Roberts R., Jacobson D., Girman C. et al. A population-based of daily nonsteroidal anti-inflammatory drug use and prostate cancer. *Mayo Clin Proc* 2002;77:219–25.
941. Khan K., Masferrer J., Woerner B. et al. Enhanced cyclooxygenase-2 expression in sporadic and familial adenomatous polyposis of the human colon. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:865–9.
942. Richard C., Berk T., Bapat B. et al. Sulindac for periampullary polyps in FAP patients. *Int J Colorectal Dis* 1997;12:14–8.
943. Steinbach G., Lynch P., Phillips R. et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000;342:1946–52.
944. Arber N., Eagle C., Spicak J. et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006;355(9):885–95.
945. Bertagnolli M., Eagle C., Zauber A. et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006;355(9):873–84.
946. Bresalier R.S., Sandler R.S., Quan H. et al. For the Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVEe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *New Engl J Med* 2005;352.
947. Pruthi R., Derksen J., Moore D. A pilot study of use of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib in recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy or radical prostatectomy. *BJU Int* 2004;93(3):275–8.
948. Lundholm K., Daneryd P., Körner U. et al. Evidence that long-term COX-treatment improves energy homeostasis and body composition in cancer patients with progressive cachexia. *Int J Oncol* 2004;24(3):505–12.
949. Lai V., George J., Richey L., Kim H. Results of a pilot study of the effects of celecoxib on cancer cachexia in patients with cancer of the head, neck, and gastrointestinal tract. *Head Neck* 2007; Jul 5 [Epub ahead of print].
950. Rodriguez M., Contreras D., Galvez R. et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain* 2003;104(1–2):103–10.
951. McNicol E., Strassels S., Goudas L. et al. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;25(1):CD005180.

А.Е. Каратеев, Н.Н. Яхно, Л.Б. Лазебник, М.Л. Кукушкин,  
В.Н. Дроздов, В.А. Исаков, Е.Л. Насонов  
**Применение нестероидных противовоспалительных препаратов.  
Клинические рекомендации**

Редактор  
А.Г. Шегай  
Корректор  
Е.В. Кулачинская  
Макет и верстка А.В. Песков

Подписано в печать 17.04.09  
Формат 70х100/32  
печ.л. 5,25  
Бумага мелованная  
Печать офсетная  
Тираж 3000 экз.  
Заказ № 438

Отпечатано в ЗАО «Д-Графикс»

ООО «ИМА-ПРЕСС»  
Москва, ул. Житная, д. 14, стр. 1  
Заказ книг по телефону: 721 48 20