

Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины

# РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ.

## Клинические рекомендации

### КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

**Каратеев Андрей Евгеньевич** – заведующий лабораторией патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»<sup>1</sup>, докт. мед. наук

**Насонов Евгений Львович** – научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»<sup>1</sup>, заведующий кафедрой ревматологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)<sup>2</sup>, президент Ассоциации ревматологов России, академик РАН, профессор, докт. мед. наук

**Ивашкин Владимир Трофимович** – заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)<sup>2</sup>, главный внештатный специалист гастроэнтеролог Минздрава России, президент Российской гастроэнтерологической ассоциации, академик РАН, докт. мед. наук, профессор

**Мартынов Анатолий Иванович** – профессор кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России<sup>3</sup>, академик РАН, докт. мед. наук, профессор

**Яхно Николай Николаевич** – профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета, директор научно-образовательного клинического центра неврологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)<sup>2</sup>, президент Российского общества по изучению боли, академик РАН, докт. мед. наук, профессор

**Арутюнов Григорий Павлович** – заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России<sup>4</sup>, главный внештатный специалист терапевт Департамента здравоохранения г. Москвы, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор

**Алексеева Людмила Ивановна** – заведующая отделом метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза Минздрава России ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»<sup>1</sup>, докт. мед. наук, профессор

**Абузарова Гузель Рафаиловна** – руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России<sup>5</sup>, докт. мед. наук

**Евсеев Максим Александрович** – научный руководитель по хирургии ФГБУ «Клиническая больница №1» Управления делами Президента РФ (Волынская)<sup>6</sup>, докт. мед. наук, профессор

**Кукушкин Михаил Львович** – руководитель лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАН<sup>7</sup>, ответственный секретарь Российского общества по изучению боли, докт. мед. наук, профессор

**Копенкин Сергей Семенович** – доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ГБОУ ВПО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России<sup>4</sup>, канд. мед. наук

**Лиля Александр Михайлович** – врио директора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»<sup>1</sup>, докт. мед. наук, профессор

**Лапина Татьяна Львовна** – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный

ный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)<sup>2</sup>, канд. мед. наук

**Новикова Диана Сергеевна** – заведующая лабораторией ревмокардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»<sup>1</sup>, докт. мед. наук

**Попкова Татьяна Валентиновна** – руководитель лаборатории системных ревматических заболеваний с группой гемореологических нарушений ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»<sup>1</sup>, докт. мед. наук

**Ребров Андрей Петрович** – заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России<sup>8</sup>, докт. мед. наук, профессор

**Скоробогатых Кирилл Владимирович** – генеральный директор Университетской клиники головной боли<sup>9</sup>, канд. мед. наук

**Чичасова Наталья Владимировна** – профессор кафедры ревматологии ИПО ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)<sup>2</sup>, докт. мед. наук

<sup>1</sup>115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; <sup>3</sup>127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр.1; <sup>4</sup>117997, Москва, ул. Островитянова, 1; <sup>5</sup>125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; <sup>6</sup>121352, Москва, ул. Старовольнская, 10; <sup>7</sup>125315, Москва, ул. Балтийская, 8; <sup>8</sup>410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; <sup>9</sup>109028, Москва, Яузский бульвар, 10, стр. 2

В 2015 г. экспертами, представляющими различные врачебные ассоциации России, были разработаны клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Создание этих рекомендаций было направлено на улучшение использования НПВП – наиболее востребованного в нашей стране средства для лечения боли при острых и хронических заболеваниях. Основной целью данной работы было снижение частоты потенциально опасных «класс-специфических» осложнений, которые могут возникать на фоне приема НПВП. Для этого был предложен алгоритм выбора НПВП, основанный на оценке факторов риска осложнений, индивидуальных особенностей различных представителей этой лекарственной группы и возможности медикаментозной профилактики.

За прошедшее время были получены новые данные, касающиеся эффективности и безопасности НПВП. Это потребовало пересмотра и дополнения ряда положений рекомендаций 2015 г. Представляется, что новая версия рекомендаций, созданная на основании анализа большого числа клинических и эпидемиологических исследований, их метаанализа, с учетом клинического опыта и мнения ведущих мировых экспертов, более полно представляет основные аспекты применения НПВП в реальной клинической практике.

Рекомендации предназначены для врачей всех специальностей.

**Ключевые слова:** клинические рекомендации; нестероидные противовоспалительные препараты; эффективность; безопасность; НПВП-гастропатия; НПВП-энтеропатия; сердечно-сосудистые осложнения; нефротоксичность; гепатотоксические реакции.

**Контакты:** Андрей Евгеньевич Каратеев; [aekarat@yandex.ru](mailto:aekarat@yandex.ru)

**Для ссылки:** Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др.; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 1):...

Association of Rheumatologists of Russia, Russian Society for the Study of Pain, Russian Gastroenterology Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Russian Association of Palliative Medicine

#### RATIONAL USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS. Clinical guidelines

Каратеев А.Е.<sup>1</sup>, Насонов Е.Л.<sup>1,2</sup>, Ивашкин В.Т.<sup>2</sup>, Мартынов А.И.<sup>3</sup>, Яхно Н.Н.<sup>2</sup>, Арutyunov G.P.<sup>4</sup>, Alekseeva L.I.<sup>1</sup>, Abuzarova G.R.<sup>5</sup>, Evseev M.A.<sup>6</sup>, Kukushkin M.L.<sup>7</sup>, Kopenkin S.S.<sup>4</sup>, Lila A.M.<sup>1</sup>, Lapina T.L.<sup>2</sup>, Novikova D.S.<sup>1</sup>, Popkova T.V.<sup>1</sup>, Rebrov A.P.<sup>8</sup>, Skorobogatikh K.V.<sup>9</sup>, Chichasova N.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>3</sup>A.I. Evdokimov Moscow State Medical University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>4</sup>N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>5</sup>P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>6</sup>Volynskaya Clinical Hospital One, Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia; <sup>7</sup>Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia; <sup>8</sup>V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia;

<sup>9</sup>ООО «University Clinic of Headache», Moscow, Russia

<sup>1</sup>34А, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>8</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; <sup>20</sup>20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473;

<sup>1</sup>1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; <sup>3</sup>3, Second Botkinsky Passage, Moscow 125284; <sup>10</sup>10, Starovolynskaya St., Moscow 121352; <sup>8</sup>8, Baltiyskaya St., Moscow 125315; <sup>112</sup>112, Bolshaya Kazachya St., Saratov 410012; <sup>10</sup>10, Yauzsky Boulevard, Build. 2, Moscow 109028

In 2015, the experts from various medical associations of Russia elaborated the clinical guidelines “Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice”. These guidelines were drawn up to improve the use of NSAIDs, our country’s most popular agents to treat pain in acute and chronic diseases. The main purpose of this paper was to reduce the frequency of potentially dangerous class-specific adverse events (AE) that may arise from the use of NSAIDs. To do this, the authors proposed a NSAID choice algorithm based on the assessment of risk factors for AE, the individual characteristics of various representatives of this drug group, and the possibility of prevention of AE.

Since then, new data on the efficacy and safety of NSAIDs have been obtained. This has necessitated the revision and addition of a number of provisions in the 2015 guidelines. It seems that the new version of the guidelines, which has been drawn up based on the analysis of a large number of clinical and epidemiological studies, their meta-analysis, by taking into account the clinical experience and opinion of the world’s leading experts, pres-

ents more fully the main aspects of the use of NSAIDs in real clinical practice.

The guidelines are intended for physicians of all specialties.

**Keywords:** clinical guidelines; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; efficacy; safety; NSAID gastropathy; NSAID enteropathy; cardiovascular events; nephrotoxicity; hepatotoxic reactions.

**Contact:** Andrei Karateev; [aekarat@yandex.ru](mailto:aekarat@yandex.ru)

**For reference:** Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al; Association of Rheumatologists of Russia, Russian Society for the Study of Pain, Russian Gastroenterology Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Russian Association of Palliative Medicine. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(Suppl. 1):1–29 (In Russ.).

Поступила 17.04.18

doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29

### Значение проблемы

Боль — мучительное проявление острых заболеваний, травм и хронических болезней, существенно снижающее качество жизни, трудоспособность и социальную активность пациентов. Лечение боли относится к числу первоочередных задач медицинской помощи и занимает важное место в работе представителей многих медицинских специальностей. Эффективная обезболивающая терапия требует четкого понимания механизма развития боли, комплексного использования фармакологических и нефармакологических средств, влияющих на основные элементы ее патогенеза, а также преемственности в действиях врачей, что особенно важно при ведении пациентов с хроническими заболеваниями [1, 2].

Наиболее востребованным инструментом анальгетической терапии являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Их отличают ясный механизм действия, доказанная эффективность, удобство применения и доступность. При некоторых хронических ревматических заболеваниях НПВП играют роль важного патогенетического средства, не только устраняющего симптомы, но и влияющего на прогрессирование болезни [3].

Число «потребителей» НПВП в России очень велико. По данным Росстата, за 2015 г. 297,5 тыс. жителей России перенесли переломы позвоночника и костей туловища, более 1,5 млн — костей верхних конечностей, более 1 млн — костей нижних конечностей. На 2016 г. в нашей стране было зарегистрировано 19,2 млн людей с болезнями костно-мышечной системы (БКМС) [4]. Очевидно, что большинство из них получали НПВП. Суммарно за 2017 г. объем продаж этих препаратов в России составил 125 млн упаковок, среди которых 91,74 млн пришлось на таблетки и капсулы, а 22,67 млн — на инъекционные формы [5].

К сожалению, НПВП могут вызывать широкий спектр неблагоприятных явлений (НЯ), представляющих серьезную угрозу здоровью и жизни пациентов. В частности, по данным российских и зарубежных исследований [6–12], не менее 40–50% случаев развития кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), потребовавших эндоскопического или хирургического гемостаза, связаны с приемом НПВП. Поэтому рациональное использование НПВП обязательно должно включать методы эффективной профилактики лекарственных осложнений.

Важность разработки рекомендаций по рациональному использованию НПВП определяется рядом особенностей проведения анальгетической терапии, которые приходится наблюдать в российской медицинской практике. Так, в нашей стране не развита система последовательного применения обезболивающих средств, когда в дебюте лечения назначаются «безрецептурные» анальгетики —

низкие дозы НПВП, парацетамол или их комбинация. Во многих случаях российские врачи предпочитают сразу использовать высокие дозы НПВП, в том числе парентерально. Практически отсутствует практика амбулаторного применения опиоидных анальгетиков при неонкологической боли, хотя эти препараты в ряде случаев могут считаться более безопасной альтернативой НПВП при наличии высокого риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений. Сохраняется возможность свободного приобретения в аптечной сети всех формально рецептурных НПВП, что создает предпосылки для бесконтрольного приема этих лекарств больными.

Российский фармакологический рынок демонстрирует исключительное разнообразие НПВП — 26 международных непатентованных наименований (МНН), причем многие из них представлены десятками генериков. Активное распространение неточной и неполной информации о клинических достоинствах этих лекарств, связанное с рекламной деятельностью фармакологических фирм, может создавать у врачей ошибочное впечатление об эффективности и безопасности различных представителей класса НПВП.

Следует признать и ряд проблем системы непрерывного последиplomного образования, касающихся обучения врачей современным принципам амбулаторной анальгетической терапии. Вследствие этого нередко отмечаются ошибки при использовании НПВП: злоупотребление инъекционными формами, назначение недостаточных или, напротив, недопустимо высоких доз, слишком коротких или чрезмерно длительных курсов, недостаточное применение средств для профилактики НЯ и др.

В 2015 г. группой экспертов, представляющих различные медицинские специальности, были разработаны рекомендации по рациональному использованию НПВП, включающие алгоритм персонифицированного назначения этих препаратов с учетом наличия факторов риска (ФР) НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) и ЖКТ [13]. Однако за последнее время появились новые данные, существенно меняющие ряд представлений об эффективности и безопасности НПВП. Это потребовало пересмотра и дополнения отдельных положений предыдущей версии рекомендаций.

1 апреля 2017 г. в Москве было проведено совещание экспертов, в ходе которого на основании анализа данных клинических и эпидемиологических исследований, рекомендаций российских и международных врачебных сообществ, а также опыта практической работы был сформулирован ряд положений, касающихся рационального применения НПВП. В дальнейшем эти положения были представлены в научной печати для широкого обсуждения медицинской общественностью [14]. После анализа поступив-

ших замечаний и предложений эти положения были приняты за основу для создания новой редакции рекомендаций по использованию НПВП в реальной клинической практике.

## Уровни доказательности настоящих рекомендаций

Градации рекомендаций и уровень их доказательности, использованные при создании настоящих рекомендаций, представлены в табл. 1.

**Таблица 1.** Уровни доказательности

| Градация рекомендаций | Уровень доказательности | Источник  |
|-----------------------|-------------------------|---|
| A                     | 1                       | 1a Систематические обзоры РКИ, выполненных на высоком методическом уровне и с включением однородных групп пациентов |
|                       |                         | 1b Отдельные РКИ, результаты которых имеют узкий доверительный интервал   |
|                       |                         | 1c Отдельные РКИ, результаты которых имеют риск расхождения   |
| B                     | 2                       | 2a Систематические обзоры когортных исследований  |
|                       |                         | 2b Отдельные когортные исследования, включающие исследование невысокого методического уровня                        |
|                       |                         | 2c Неконтролируемые когортные исследования  |
| C                     | 3                       | 3a Систематический обзор однотипных популяционных исследований случай-контроль                                      |
|                       |                         | 3b Отдельные исследования случай-контроль   |
| C                     | 4                       | Серии наблюдений или отдельные когортные/популяционные исследования невысокого методического уровня                 |
| B                     | 5                       | Мнение экспертов или лабораторные данные  |

*Примечание.* РКИ – рандомизированные контролируемые исследования.

## Классификация нестероидных противовоспалительных препаратов

НПВП – обширная группа различных по химической структуре препаратов, объединенных общим механизмом фармакологического действия – блокадой фермента циклооксигеназы 2 (ЦОГ2), которая приводит к снижению синтеза простагландинов (ПГ) в очаге воспаления или повреждения ткани, и способностью оказывать обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие.

НПВП подразделяют на селективные (с-НПВП, или коксибы, от аббревиатуры «COX-2 inhibitor») и неселективные (н-НПВП). Последние в терапевтических дозах блокируют не только ЦОГ2, но и структурный аналог этого фермента ЦОГ1, активность которого играет большую роль в поддержании ряда важных функций организма, в частности, устойчивости слизистой оболочки (СО) ЖКТ к повреждающему действию внешних агрессивных факторов. Этим определяется различие между с-НПВП и н-НПВП по степени негативного влияния на ЖКТ. НПВП, зарегистрированные в России [15], представлены в табл. 2.

Представителями с-НПВП являются два препарата – целекоксиб и эторикоксиб. Ряд российских и зарубежных экспертов выделяют НПВП с умеренной селективностью в отношении ЦОГ2 – мелоксикам, нимесулид, набуметон и этодолак. Остальные представители этой лекарственной группы относятся к н-НПВП.

## Общее положение

Применение НПВП в разных клинических ситуациях может иметь свои особенности. Это касается продолжитель-

ности курса лечения, используемых доз, возможности сочетания с другими лекарственными средствами. Однако подходы к назначению НПВП, прежде всего рациональный выбор препарата с учетом необходимости профилактики НЯ, должны базироваться на единых принципах и соответствовать положениям, представленным в настоящих рекомендациях.

## Эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов

Использование НПВП показано в качестве средства для контроля боли при широком круге заболеваний и патологических состояний, основные из которых приведены ниже.

1. БКМС и соединительной ткани: остеоартрит (ОА), неспецифическая боль в спине (НБС), ревматоидный артрит (РА), спондилоартриты (СпА), подагра и другие метаболические артропатии, локальное воспаление мягких тканей ревматического характера (тендинит, тендовагинит, бурсит) и др.

2. Травмы и иные состояния, сопровождающиеся болью, вызванной повреждением или острым воспалением, в частности при стоматологических заболеваниях.

3. Послеоперационная боль.

4. Почечная и билиарная колика.

5. Головная боль напряжения и мигрень.

6. Онкологические заболевания (как компонент паллиативной обезболивающей терапии).

7. Гинекологические заболевания, дисменорея.

Эффективность различных НПВП при использовании в средних и высоких терапевтических дозах не отличается. Это подтверждают данные многочисленных РКИ, в которых сравнивалось анальгетическое и противовоспалительное действие с-НПВП и н-НПВП при травмах, операциях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата [16–20]. В частности, данный факт демонстрирует оценка эффективности различных НПВП при ОА, проведенная в ходе метаанализа 29 РКИ (n=18 000). Отличие динамики общего состояния больных (в миллиметрах визуальной аналоговой шкалы – ВАШ) между НПВП и плацебо составило: для naproxena 1000 мг/сут – 12,9 (95% доверительный интервал – ДИ – 8,2–17,7), ибупрофена 2400 мг/сут – 9,0 (95% ДИ 5,0–13,1), диклофенака – 16,2 (95% ДИ 11,7–20,6), целекоксиба 200 мг – 14,7 (95% ДИ 12,1–17,3), эторикоксиба 30 мг – 14,2 (95% ДИ 12,6–16,8), эторикоксиба 60 мг – 16,2 (95% ДИ 12,7–19,8) [18].

Недавно были представлены данные двух метаанализов Кохрановского общества, в которых сравнивалась эффективность целекоксиба, плацебо и ряда н-НПВП при ОА (36 РКИ, n=17 206) и РА (8 РКИ, n=3988) [21, 22]. Обе эти работы показали отсутствие значимого различия по эффективности между целекоксибом и н-НПВП. Так, стандартное отличие средних значений эффекта при ОА (уменьшение боли при сроке наблюдения до 24 нед) составило 0,0 (95% ДИ от -0,1 до 0,1). Вероятность достижения 20% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (ответа ACR20) при РА составила (относительный риск – ОР) 1,10 (95% ДИ 0,99–1,23).

Таблица 2 НПВП, используемые в российской медицинской практике

| МНН                       | Коммерческое название  | Разовая доза, мг       | Длительность действия, ч | Лекарственная форма           | Макс. суточная доза, мг |
|---------------------------|--|------------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| Ангилметил гуацил         | Найзилат   | 600                    | 6–8                      | П/о                           | 1800                    |
| Ацетилсалициловая кислота | Аспирин  | 500–1000               | 4–6                      | П/о                           | 3000                    |
| Ацеклофенак               | Аэртал   | 100–200                | 12                       | П/о, местные                  | 200                     |
| Ацетатин                  | Рантудил   | 60                     | 6–8                      | П/о                           | 180                     |
| Декскетопрофен            | Дексалгин, фламадекс   | 12,5–25                | 4–6                      | П/о, в/м                      | 75                      |
| Диклофенак                | Вольтарен, диклонат, ортофен, раптен и др.                                   | 50–100                 | 8–12                     | П/о, в/м, местные             | 150                     |
| Ибупрофен                 | Нурофен, МИГ, бруфен, солпафлекс и др.                                       | 200–400                | 6–8                      | П/о, местные                  | 2400                    |
| Индометацин               | Индометацин, метиндол  | 25–100                 | 6–12                     | П/о, свечи                    | 200                     |
| Кетопрофен                | Кетонал, аркетал, быструмкапс, фламакс, флексен и др.                        | 50–100                 | 6–12                     | П/о, в/в, в/м, местные        | 200                     |
| Кетопрофен лизиновая соль | Артрозилен   | 320                    | 24                       | П/о, в/в, в/м, свечи, местные | 320                     |
| Кеторолак                 | Кеторол, кетанов, долак и др.  | 10–30                  | 4–6                      | П/о, в/в, в/м, местные        | 90                      |
| Лорноксикам               | Ксефокам   | 8–16                   | 12                       | П/о, в/в, в/м                 | 16                      |
| Мелоксикам                | Мовалис, амелотекс, артрозан, мирлокс, лем, мелокс, мовасин, мелофлекс и др. | 7,5–15                 | 24                       | П/о, в/м, свечи               | 15                      |
| Метамизол                 | Анальгин, баралгин   | 250–1000               | 4–6                      | П/о, в/в, в/м, свечи          | 2000                    |
| Мефенамовая кислота       | Мефенамовая кислота, таблетки  | 250–500                | 6–8                      | П/о                           | 3000                    |
| Набутетон                 | Релафен  | 500–750                | 12                       | П/о                           | 2000                    |
| Напроксен                 | Налгезин, напросин   | 250–1000               | 12                       | П/о                           | 1250                    |
| Нимесулид                 | Апонил, найз, нимесил, нимулид, нимулекс, нимика и др.                       | 100–200                | 12                       | П/о, местные                  | 200                     |
| Пироксикам                | Пироксикам   | 10–20                  | 24                       | П/о                           | 40                      |
| Сулиндак                  | Клинорил   | 200                    | 12                       | П/о                           | 400                     |
| Теноксикам                | Теноктил, теникам, тилкотил, тексамен и др.                                  | 20                     | 24                       | П/о, в/м                      | 40                      |
| Тиапрофеновая кислота     | Сургам   | 300                    | 12                       | П/о, свечи, в/м               | 600                     |
| Целекоксиб                | Целебрекс  | 100–400                | 12–24                    | П/о                           | 400                     |
| Фенилбутазон              | Бутадион   | Местное                |                          |                               |                         |
| Флурбипрофен              | Стрелсилс  | В данной форме 8,75 мг | 2–3                      | Местное                       | До 5 таблеток           |
| Этодолак                  | Нобедолак, эльдерин  | 400                    | 12                       | П/о                           | 1200                    |
| Эторикоксиб               | Аркоксиа   | 30–120                 | 24                       | П/о                           | 120                     |

**Примечание:** П/о – пероральные формы (таблетки, капсулы, суспензии, порошки для приготовления раствора); местные – препараты для местного нанесения (мази, гели, спрей); в/м – внутримышечные формы; в/в – внутривенные формы.

Обезболивающий и противовоспалительный потенциал НПВП в значительной степени определяется дозой препарата. Эта зависимость не всегда имеет линейный характер, тем не менее применение более высоких доз может обеспечить более выраженный эффект. В качестве примера можно привести метаанализ 10 РКИ (n=1785), в которых оценивалось действие целекоксиба 200 и 400 мг при однократном приеме для купирования острой боли. Индекс NNT (number needed to treat – число больных, которых надо пролечить для получения одного эпизода улучшения >50% от исходного уровня) составил для этих доз 4,2 и 2,6; повторное обезболивание потребовалось через 6,6 и 8,4 ч соответственно [23]. Зависимость между дозой препарата и размером эффекта была показана в метаанализе 76 РКИ (n=58 451), в которых исследовалось терапевтическое действие НПВП при ОА. Так, применение более высоких доз диклофенака, напроксена и эторикоксиба ассоциировалось с повышением уровня обезболивания (рис. 1) [24].

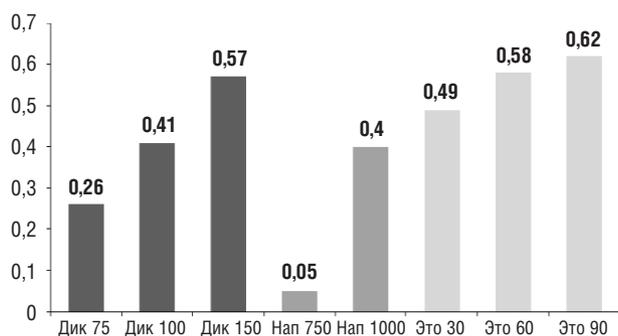


Рис. 1. Зависимость между дозой диклофенака (Дик), напроксена (Нап) и эторикоксиба (Это) и величиной эффекта при ОА (метаанализ 76 РКИ; n=58 451) [24]

Существует устойчивое мнение, что в/м введение НПВП обеспечивает более быстрый и выраженный обезболивающий эффект, по сравнению с пероральным приемом этих препаратов. Однако данные клинических исследований опровергают это представление [25–29]. Данный вопрос рассматривался в систематическом обзоре 26 РКИ (n=2225), в которых сравнивали эффект различных методов введения НПВП: в/в и в/м инъекций, ректальных свечей, внутриараневого введения и перорального приема. Показания для назначения НПВП включали скелетно-мышечные заболевания, послеоперационную боль, почечную колику и дисменорею. Существенных различий в анальгетическом действии различных лекарственных форм НПВП отмечено не было. Единственное достоверное преимущество было показано для в/в введения НПВП, в сравнении с пероральным приемом, при купировании почечной колики [30].

Тем не менее при интенсивной острой боли (травмы, хирургические вмешательства, почечная и билиарная колика, острая НБС и др.) скорость обезболивания может иметь принципиальное значение [31–34]. В этой ситуации использование в/в или в/м инъекций НПВП, а также быстрорастворимых форм для п/о приема вполне оправдано. Однако преимущество таких методов введения сохраняется лишь на протяжении первых суток лечения. Необходимо учитывать, что инъекции, особенно множественные, могут вызывать серьезные осложнения – повреждение, воспаление и инфицирование мягких тканей в области введения препарата [35–37]. В частности, с в/м введением

НПВП связан риск развития редкого тяжелого осложнения – синдрома Николау (embolia cutis medicamentosa), который проявляется острой ишемией и некрозом кожи, подкожной жировой клетчатки и подлежащих мышц в области инъекции [38–40].

НПВП более эффективны для купирования боли, чем парацетамол, что подтверждается серией РКИ и соответствующим метаанализом [41]. Это демонстрирует, в частности, оценка результатов двух однотипных перекрестных 12-недельных РКИ PACES-a и PACES-b, в которых сравнивали эффективность целекоксиба 200 мг, парацетамола 4 г/сут и плацебо у 1080 больных ОА коленных или тазобедренных суставов. Суммарная эффективность НПВП, оцененная по динамике индекса WOMAC, оказалась примерно на 40% выше, чем у парацетамола (p<0,05); при этом сами пациенты значительно чаще отдавали предпочтение целекоксибу по сравнению с парацетамолом – 53% против 24% (p<0,001) в PACES-a и 50% против 32% (p=0,009) в PACES-b [42].

По данным ряда РКИ, при БКМС и боли, связанной с небольшими операциями, НПВП не уступают «мягким» опиоидным препаратам, таким как трамадол и кодеин, и даже превосходят их [33, 43–46]. Доказательством этого факта могут служить, например, результаты двух 6-недельных РКИ (n=1598), в которых сравнивали эффективность целекоксиба 400 мг/сут и трамадола 200 мг/сут у пациентов с хронической НБС. В обеих работах целекоксиб показал более значимое снижение боли, чем трамадол. Так, в первом РКИ доля пациентов с улучшением >30% составила 63,2 и 49,9%, во втором – 64,1 и 55,1% (p=0,001). При этом число НЯ на фоне приема целекоксиба было значительно ниже: из-за лекарственных осложнений лечение пришлось прервать лишь у 4% пациентов, получавших этот препарат, и у 16% больных, принимавших трамадол [46].

Сравнение анальгетического потенциала НПВП и опиоидов демонстрирует метаанализ 19 РКИ, в которых эти препараты использовались для лечения боли при ОА. Средний уровень снижения боли по WOMAC на фоне приема НПВП (целекоксиб, диклофенак, напроксен и пироксикам) составил 18±1,9, трамадола – 18±1,0, гидроморфона и оксикодона – 19±1,3 мм [47].

НПВП являются основным фармакологическим средством для купирования острой НБС, что четко обозначено в российских и международных клинических рекомендациях [48–50]. По данным метаанализа 65 РКИ (n=11 237), НПВП при этой патологии достоверно эффективнее плацебо по таким показателям, как снижение интенсивности боли, время полного прекращения боли, восстановление функциональной активности и потребность в дополнительных анальгетиках [20]. Все НПВП в эквивалентной дозе одинаково эффективны для купирования острой НБС. Однократный пероральный прием НПВП уменьшает боль как минимум на 50% на 4–6 ч у одного из двух или трех пациентов (индекс NNT 2–3). Получены четкие доказательства равной эффективности с-НПВП и н-НПВП, при этом с-НПВП имеют существенное преимущество в плане безопасности, поскольку достоверно реже вызывают серьезные осложнения со стороны ЖКТ [20, 33].

В большинстве случаев для купирования острой НБС достаточно приема НПВП в течение 7–14 дней, однако если боль сохраняется дольше, то курс лечения может быть продлен до 4–8 нед [48].

НПВП широко используются для контроля хронической НБС, хотя их эффективность при этом заболевании

может быть оценена как умеренная. Этот факт подтверждают результаты недавно проведенного метаанализа 6 РКИ ( $n=1354$ ) [51]. Тем не менее применение НПВП при хронической НБС может быть целесообразно в рамках комплексной терапии этого заболевания, что отмечено, в частности, в последних рекомендациях Американской коллегии интернистов [50].

При острой НБС рационально использовать НПВП в комбинации с миорелаксантами, при хронической — с антидепрессантами и габапентиноидами [48, 52–54].

НПВП занимают важную позицию как компонент мультимодальной анальгезии при хирургических операциях. Их использование позволяет существенно повысить уровень обезболивания, улучшить качество жизни пациентов, а также снизить потребность в опиоидных анальгетиках. «Опиоид-сберегающее» действие НПВП позволяет уменьшить частоту НЯ, связанных с наркотическими препаратами: тошноты, рвоты, избыточной седации и нарушения перистальтики кишечника [55–57].

Эффективность НПВП для уменьшения послеоперационной боли и снижения дозы опиоидов подтверждена серий РКИ [58, 59]. Весьма показательны данные метаанализа 60 РКИ, в которых изучали опиоид-сберегающее действие парацетамола, н-НПВП и с-НПВП после «больших» хирургических вмешательств. Опиоидный анальгетик (морфин) использовали в системе пациент-контролируемой анальгезии. Его суточное количество (в миллиграммах), необходимое для контроля боли, достоверно снизилось на фоне приема как н-НПВП — на 10,18 (95% ДИ 8,72–11,65), так и с-НПВП — на 10,92 (95% ДИ 9,08–12,77), причем эффект НПВП был достоверно выше, чем действие парацетамола, который позволил снизить потребность в морфине на 6,34 мг (95% ДИ 3,65–9,02 мг). Соответственно, на фоне применения НПВП уменьшился риск развития НР, связанных с опиоидами (отношение шансов — ОШ — 0,7; 95% ДИ 0,53–0,88) [60].

НПВП играют важную роль в паллиативной анальгетической терапии при онкологических заболеваниях [61]. В ряде случаев (при умеренно выраженной боли) они могут использоваться в виде монотерапии, но наиболее часто их применяют в комплексе с опиоидными анальгетиками. По данным РКИ [62–66] и соответствующего метаанализа (включавшего данные 42 РКИ;  $n=3084$ ) [67], при онкологической боли НПВП достоверно превосходят плацебо. В недавно опубликованном метаанализе 11 РКИ различного типа, включая открытые ( $n=949$ ), было показано снижение боли с высокой до умеренной у 26–51% больных, получавших НПВП [68].

Данные о повышении эффективности обезболивания при комбинации НПВП и опиоидов носят противоречивый характер. Так, из 14 РКИ, в которых изучали этот вопрос, в пяти не отмечено различия между комбинированной терапией и монотерапией опиоидами, а в 9 — показано статистически достоверное (хотя и небольшое) преимущество комбинации НПВП и опиоидов [67].

Имеются ограниченные данные, показывающие дополнительное благоприятное действие НПВП у больных с поздними стадиями онкологических заболеваний на фоне раковой кахексии: улучшение качества жизни и внешнего вида, повышение массы тела [69].

Ранее многие эксперты рекомендовали использовать НПВП при заболеваниях костно-мышечной системы лишь короткими курсами, достаточными для купирования

острой боли или подавления эпизодов усиления хронической боли. Однако есть данные, что длительное непрерывное применение НПВП может обеспечить лучший контроль симптомов болезни, чем их использование в режиме «по требованию» [70, 71]. Об этом свидетельствуют, в частности, данные РКИ, в котором 853 больных ОА в течение 6 мес получали целекоксиб 200 мг «по требованию» (только при обострении) или постоянно (независимо от наличия боли). Если на фоне приема НПВП «по требованию» обострения возникали практически ежемесячно (0,93 эпизода в месяц), то у принимавших НПВП постоянно — почти в 2 раза реже (0,54;  $p<0,001$ ) [71].

В алгоритме лечения ОА коленного сустава, разработанном международной группой экспертов ESCO, при недостаточной эффективности немедикаментозных методов, парацетамола и медленнодействующих противовоспалительных средств («хондропротекторов») рекомендуется использовать пероральные НПВП «прерывисто или постоянно (продолжительными циклами)» [72].

НПВП занимают центральное место среди средств для купирования острого подагрического артрита. При этом заболевании НПВП используют в максимальных противовоспалительных дозах курсами, необходимыми для полного прекращения боли и исчезновения признаков воспаления [73–75]. По данным РКИ, с-НПВП (такие как эторикоксиб) не уступают н-НПВП при лечении обострения подагры [76, 77]. Согласно международным рекомендациям, использование НПВП после купирования острого приступа подагры и начала гипоурикемической терапии возможно пролонгировать до 6 мес для предупреждения рецидива артрита [73, 74, 78]. НПВП в этом случае используются с обязательным учетом коморбидной патологии ССС и почек, в поддерживающих дозах — например, напроксен 500 мг/сут.

Особое значение имеет применение НПВП при СпА, в частности, анкилозирующем спондилите (АС). В настоящее время есть веские доказательства, подтверждающие способность НПВП замедлять процесс анкилоза осевого скелета при СпА [79–81]. Поэтому НПВП рассматриваются как важное патогенетическое средство для лечения СпА, их рекомендуется использовать длительно, непрерывно в средних и высоких дозах, даже при отсутствии выраженной мышечно-скелетной боли [82]. В исследовании A. Wanders и соавт. [83] 205 больных АС в течение 2 лет получали целекоксиб в дозе 200 мг/сут, половина из них — ежедневно, независимо от наличия симптомов, а вторая половина — только при необходимости купировать боль («по требованию»). Основным критерием эффективности терапии была динамика рентгенологических изменений позвоночника. За период наблюдения ухудшение рентгенологической картины на фоне постоянного приема целекоксиба было отмечено в 2 раза реже, чем при его применении «по требованию». Так, доля больных, имевших какие-либо изменения рентгенологической картины, составила в исследуемых группах 23 и 45%, доля пациентов, у которых отмечалась серьезная отрицательная динамика, — 11 и 23% соответственно ( $p<0,001$ ).

Применение локальных форм НПВП (мази, гели, растворы для нанесения на кожу, спреи) следует рассматривать как важный и самостоятельный элемент анальгетической терапии [84, 85]. Их эффективность доказана в ходе серии масштабных РКИ [86–88]. Лечебный потенциал локальных форм НПВП подтверждается метаанализом

34 РКИ (n=7688), в которых оценивали лечебное действие содержащих НПВП мазей, гелей и растворов для кожного нанесения при различных БКМС. Локальные формы НПВП показали статистически значимое преимущество в сравнении с плацебо, при этом индекс NNT через 8–12 нед лечения для раствора диклофенака составил 6,4, для геля диклофенака – 11,0 [89]. Следует учесть еще один важный момент: локальные формы НПВП практически не вызывают класс-специфических осложнений со стороны ЖКТ, ССС и почек, что определяет возможность использования этого средства у пациентов с серьезной коморбидной патологией.

**Основные положения, характеризующие эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов**

1. Все НПВП в адекватных противовоспалительных дозах (средних и максимальных терапевтических) при длительном применении имеют равный обезболивающий потенциал (*уровень доказательности 1a*).
2. Эффективность НПВП в целом зависит от дозы. Использование более высоких доз позволяет обеспечить более выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие (*уровень доказательности 1b*).
3. Использование инъекционных форм НПВП (в/в и в/м введение), а также быстрорастворимых препаратов для приема внутрь может иметь преимущество в скорости наступления обезболивающего эффекта в сравнении с пероральным приемом стандартных препаратов (*уровень доказательности 1b*). В то же время нет однозначных данных о том, что применение НПВП в виде инъекций или быстрорастворимых форм для приема внутрь имеет преимущество перед пероральными формами по выраженности обезболивающего и противовоспалительного действия при проведении лечения более 1 дня (*уровень доказательности 1b*).
4. НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах более эффективны, чем максимальная терапевтическая доза парацетамола 4 г/сут (*уровень доказательности 1a*).
5. НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах при лечении хронической боли не уступают по эффективности «мягким» опиоидным препаратам, таким как трамадол (*уровень доказательности 1a*).
6. Использование НПВП в периоперационном периоде и в качестве дополнительного средства для контроля боли у онкологических больных позволяет повысить эффективность обезболивания, снизить потребность в наркотических анальгетиках и частоту НЯ, связанных с опиоидами (*уровень доказательности 1a*).
7. При ОА длительное непрерывное использование НПВП обеспечивает лучший контроль симптомов, чем прием НПВП в режиме «по требованию» (*уровень доказательности 1b*).
8. Длительный прием НПВП при ОА и подагрическом артрите в ряде случаев способен уменьшить частоту рецидивов болезни (*уровень доказательности 1b*).
9. Длительное применение НПВП способно замедлить прогрессирование СпА и должно рассматриваться как патогенетическая терапия этой группы ревматических заболеваний (*уровень доказательности 1a*).
10. Локальные формы НПВП обладают доказанной обезболивающей и противовоспалительной эффективностью при лечении ОА (*уровень доказательности 1a*).

**Неблагоприятные явления, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов**

НПВП могут оказывать специфическое негативное действие на различные органы и системы человеческого организма, приводящее к развитию серьезных НЯ (табл. 3). Это серьезная медицинская и социальная проблема, с учетом широкого использования НПВП и того факта, что большинство «потребителей» НПВП – люди пожилого возраста, имеющие многочисленные коморбидные заболевания [1, 12, 90].

**Нестероидные противовоспалительные препараты и желудочно-кишечный тракт**

НЯ со стороны ЖКТ – наиболее распространенная и хорошо изученная патология, ассоциированная с приемом НПВП. Главными элементами негативного влияния НПВП на ЖКТ представляются блокада фермента ЦОГ1 и уменьшение синтеза «цитопротективных» ПГ. Снижение защитного потенциала СО приводит к ее повреждению под воздействием внешних факторов агрессии: соляной кислоты в верхних отделах ЖКТ, содержимого кишечника (ферментов, желчных кислот, бактерий и продуктов их разрушения) в тонкой и толстой кишке [91–93].

**НПВП-гастропатия**

Использование НПВП может сопровождаться появлением эрозий СО, язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК), а также кровотечением, перфорацией и нарушением проходимости ЖКТ [12, 94, 95]. Вероятность подобных НЯ у пациентов, регулярно принимающих НПВП, более чем в 4 раза выше, чем в популяции, – 0,5–1,0 случая на 100 больных в течение года. Пациенты, получающие НПВП, погибают вследствие осложнений со стороны ЖКТ в 2–3 раза чаще, в сравнении с людьми, не принимающими препараты этой группы [96, 97]. В настоящее время в развитых странах, на фоне снижения частоты ассоциированных с *Helicobacter pylori* язв, именно НПВП рассматриваются как основная причина развития желудочно-кишечных кровотечений [9–11].

**НПВП-энтеропатия**

Это осложнение связано с повышением проницаемости СО кишки, делающей возможной транслокацию бактерий и их компонентов в глубину СО и в подслизистый слой, что приводит к возникновению хронического воспаления. Повреждение СО тощей и подвздошной кишки сопровождается малозаметной кровопотерей, следствием которой становится развитие железодефицитной анемии (ЖДА). В некоторых случаях НПВП-энтеропатия может вызывать профузное кишечное кровотечение, перфорацию кишки и появление характерных кольцевидных стриктур («мембраны»), вызывающих кишечную непроходимость. Четкой статистики этой патологии нет: по данным клинических исследований, частота кровотечений из нижних отделов ЖКТ составляет не менее 30–50% всех эпизодов кровотечений, ассоциированных с приемом НПВП [92, 98–101]. Согласно результатам РКИ, видеокапсульная эндоскопия (ВКЭ) позволяет выявить эрозии и язвы тонкой кишки у 30–50% лиц, на протяжении 2 нед принимавших н-НПВП, такие как напроксен и ибупрофен [102, 103].

ЖДА, развивающаяся на фоне НПВП-энтеропатии, может представлять существенную угрозу. При этой

Таблица 3 Основные осложнения, связанные с приемом НПВП

| Осложнение                     | Частота (на 100 больных в год) | Патогенез (основной механизм)   | Типичные клинические проявления   | Диагностика   |
|--------------------------------|--------------------------------|---|---|---|
| НПВП-гастропатия               | 0,5–1                          | Блокада ЦОГ1 и подавление синтеза ПГ в СО ЖКТ, уменьшение защитного потенциала СО и ее повреждение кислотой желудочного сока          | Язва желудка и ДПК, кровотечение, перфорация и стриктура верхних отделов ЖКТ    | ЭГДС  |
| НПВП-ассоциированная диспепсия | 10–40                          | Контактное действие НПВП; повышение проницаемости СО для ионов H <sup>+</sup>   | Гастралгии, тошнота, тяжесть в эпигастрии после приема НПВП                     | Наличие жалоб при отсутствии ЭГДС-изменений                           |
| НПВП-энтеропатия               | 0,5–1                          | Блокада ЦОГ1, подавление синтеза ПГ в СО кишки, повышение ее проницаемости и развитие воспаления, связанного с транслокацией бактерий | Сочетание ЖДА и гипоальбуминемии при отсутствии признаков НПВП-гастропатии      | ВКЭ; маркеры проницаемости и воспаления кишки (кальпротектин и др.)   |
| АГ                             | 2–10                           | Блокада ЦОГ2 в почках, снижение синтеза ПГ и ПЦ   | Повышение АД, снижение эффективности антигипертензивных препаратов (иАПФ и др.) | СМАД  |
| Тромбоэмболические осложнения  | 0,5–1,0                        | Усиление тромбообразования из-за блокады ЦОГ2 и снижения синтеза ПЦ   | ИМ, ИИ, внезапная коронарная смерть   | Ухудшение течения ИБС на фоне приема НПВП                             |
| НПВП-нефропатия                | ~1,0                           | Снижение ЦОГ1/ЦОГ2-зависимого синтеза ПГ в ткани почек  | Задержка жидкости, снижение СКФ, развитие ОПН и прогрессирование ХБП            | Контроль СКФ  |
| Послеоперационное кровотечение | 0,5–1,0                        | Блокада ЦОГ1 и снижение синтеза ТкА2  | Повышенная кровоточивость после операции  | Увеличение времени свертывания крови; тщательный контроль кровопотери |

**Примечание.** СМАД – суточное мониторирование артериального давления, ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия.

патологии происходит снижение кислородной емкости крови, уменьшение устойчивости к нагрузкам, что повышает риск прогрессирования заболеваний ССС [104]. Это подтверждает метаанализ 51 РКИ, в которых сравнивали безопасность целекоксиба и н-НПВП (n=50 116) для определения связи между снижением уровня гемоглобина и системными осложнениями. У 932 пациентов, у которых было отмечено снижение уровня гемоглобина >20 г/л, частота инфаркта миокарда (ИМ) составила 0,6%, в то время как у пациентов, не имевших признаков анемии, – лишь 0,2%. Аналогично, прогрессирование ишемической болезни сердца (ИБС) было отмечено у 1,2 и 0,3% больных [105].

#### *НПВП-ассоциированная диспепсия*

Это наиболее частое осложнение, связанное с приемом НПВП. Диспепсия (обычно этим термином обозначают все неприятные симптомы, возникающие со стороны верхних отделов ЖКТ, кроме изжоги и рефлюкса) возникает или усиливается у 20–30% больных, регулярно принимающих эти препараты. Диспепсия не угрожает жизни, но существенно влияет на ее качество и является основным субъективным критерием переносимости НПВП. Из-за диспепсии более 10% больных прекращают прием назначенных НПВП [12, 106–108].

#### *Нестероидные противовоспалительные препараты и риск обострения воспалительных заболеваний кишечника*

Прием НПВП может провоцировать обострения и вызывать осложнения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) – язвенного колита и болезни Крона. Причиной этого является снижение синтеза цитопротективных ПГ, увеличение проницаемости СО и антитромботический потенциал н-НПВП. Согласно немногочисленным наблюдательным исследованиям, частота рецидивов ВЗК на фоне приема н-НПВП составляет примерно 20% [109–111]. Имеются отдельные наблюдательные и клинические исследования, показавшие отсутствие рецидивов ВЗК при кратковременном назначении н-НПВП (целекоксиб и эторикокиб) [112]. Тем не менее этих данных недостаточно, чтобы делать вывод о возможности применения с-НПВП при этой патологии.

#### *Нестероидные противовоспалительные препараты и сердечно-сосудистая система*

Кардиоваскулярные осложнения являются одной из основных проблем, связанных с регулярным использованием НПВП [12, 90, 113]. В подавляющем большинстве случаев прием НПВП отягощает течение уже имеющихся заболеваний ССС, способствуя их прогрессированию и дестабилизации, тем самым существенно повышая риск раз-

вития сердечно-сосудистых катастроф: ИМ, ишемического инсульта (ИИ) и внезапной коронарной смерти.

*Прием нестероидных противовоспалительных препаратов и дестабилизация артериальной гипертензии*

Негативное влияние НПВП на артериальное давление (АД) связано с блокадой ЦОГ2 и снижением синтеза ПГЕ<sub>2</sub> и простаглицина (ПЦ). В ткани почек экспрессия ЦОГ2 происходит в ответ на повышение системного АД, а усиление синтеза ПГЕ<sub>2</sub> и ПЦ в этой ситуации является элементом естественного контроля, препятствующего развитию стойкой артериальной гипертензии (АГ). НПВП, блокируя этот защитный механизм, оказывают прогипертензивное действие. Обсуждается несколько взаимосвязанных механизмов, определяющих способность НПВП повышать АД: снижение выведения натрия за счет влияния на клубочковую фильтрацию и усиление его проксимальной канальцевой реабсорбции; сужение сосудов за счет подавления сосудорасширяющего эффекта ПГЕ<sub>2</sub> и ПЦ; усиление высвобождения норадреналина из нервных окончаний, а также увеличение чувствительности сосудистой стенки к действию вазоконстрикторных субстанций; снижение почечного кровотока и клубочковой фильтрации и увеличение секреции эндотелина I. Прогипертензивное действие НПВП может быть также связано с токсическим влиянием на ткань почек и развиваться в рамках так называемой НПВП-нефропатии [114–116].

Определить реальную частоту развития АГ на фоне приема НПВП проблематично. Основная причина назначения НПВП – хронические БКМС – и АГ нередко сочетаются между собой, особенно у пожилых пациентов. По данным популяционных исследований, в США примерно 20 млн человек принимают одновременно и НПВП, и антигипертензивные препараты, а в целом НПВП назначаются более чем трети больных, страдающих АГ [117, 118].

До настоящего времени остается спорным вопрос о возможности развития АГ на фоне приема НПВП у больных, исходно имевших нормальный уровень АД. Такую возможность, в частности, подтверждают два популяционных исследования здоровья женщин NHS (Nurses' Health Study I и II), проведенных в США и охвативших более 70 тыс. жительниц этой страны. Длительное проспективное наблюдение двух когорт (n=1903 и n=3220) показало отчетливое повышение риска развития АГ у женщин, регулярно принимающих НПВП (в основном ибупрофен): ОШ 1,78 (95% ДИ 1,21–2,61) и 1,60 (95% ДИ 1,10–2,32) для пожилых и молодых женщин [119, 120]. Иные данные были получены в ходе двухлетнего наблюдения когорты из 17 844 лиц в возрасте 65 лет и старше, исходно не имевших АГ. Через 2 года у принимавших н-НПВП частота АГ составила 23,0%, у получавших целекоксиб – 21,0%, рофекоксиб – 27,0%, у лиц, не получавших никакие НПВП, – 22,0% [121]. Как видно, частоту развития АГ повышал лишь рофекоксиб.

По данным серии РКИ, частота развития или дестабилизации АГ, потребовавших прерывания лечения или госпитализации, на фоне приема различных НПВП колеблется в широких пределах: от 0,5 до 6% [122–124]. Весьма показательны данные исследования PRECISION (n=24 081), участниками которого были пациенты с исходно высоким сердечно-сосудистым риском. Длительный прием НПВП ассоциировался с относительно низкой частотой развития

тяжелой АГ, требующей госпитализации: на фоне приема целекоксиба, напроксена и ибупрофена она составила 0,3; 0,4 и 0,5% соответственно [125].

Все НПВП способны оказывать негативное действие на АД [126]. Это демонстрирует метаанализ 51 РКИ (n=130 541), в которых определялась частота АГ при использовании различных НПВП. Различия по риску дестабилизации АГ между коксибами и н-НПВП выявлено не было: ОШ 1,12 (95% ДИ 0,93–1,35; p=0,23) [127].

Данные клинических и наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что все НПВП (как н-НПВП, так и коксибы) могут снижать антигипертензивное действие ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторов (БАБ) и диуретиков, но в существенно меньшей степени влияют на эффект блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) [128–141]. Этот факт подтверждается метаанализом серии исследований, в которых изучалось взаимодействие НПВП и иАПФ (8 РКИ), БАБ (4 РКИ), диуретиков (5 РКИ), БМКК (7 РКИ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА; два РКИ). Повышение АД составило 6,6±3,4; 7,8±5,7; 6,6±4,4; 3,3±1,1 и 0±0,1 мм рт. ст. соответственно [142].

Неконтролируемая АГ является общепризнанным ФР сердечно-сосудистых катастроф [143]. По данным метаанализа, частота серьезных осложнений со стороны ССС при использовании целекоксиба и н-НПВП у больных без АГ составила 0,75 и 0,84, при наличии АГ – 1,56 и 1,78 на 100 пациенто-лет [144].

*Тромбоэмболические осложнения нестероидных противовоспалительных препаратов*

НПВП способны повышать риск развития сосудистых тромбозов, что связано с подавлением ЦОГ2-зависимого синтеза ПЦ клетками сосудистого эндотелия. Синтез ПЦ усиливается на фоне атеросклероза сосудов и препятствует активации, агрегации и адгезии тромбоцитов в области атеросклеротической бляшки. НПВП блокируют этот процесс, оказывая тем самым протромботическое действие [114, 145–147].

Кроме того, риск развития сердечно-сосудистых катастроф может возрастать из-за прогипертензивного действия НПВП и снижения профилактического эффекта низких доз аспирина (см. далее).

Тромбоэмболические осложнения считаются классическим осложнением, характерным как для н-НПВП, так и для с-НПВП. По данным длительных РКИ, острые сердечно-сосудистые и цереброваскулярные нарушения возникают у 1–2% больных в течение 6–12 мес непрерывного приема высоких доз НПВП. Суммарно более 10% больных с подобными осложнениями погибают [148–150]. Примером может служить масштабное исследование MEDAL, в котором 34 701 больной ОА и РА на протяжении не менее 1,5 года принимал эторикоксиб 60 и 90 мг или диклофенак 150 мг. Частота ИМ у больных, получавших эторикоксиб и диклофенак, составила 1,9 и 1,9%, ИИ – 0,48 и 0,53% соответственно. В каждой из исследуемых групп из-за этих осложнений умерло по 43 пациента [124].

Особенно высок риск осложнений со стороны ССС (в том числе фатальных) у больных ИБС, перенесших ИМ, а также операции на сердце и сосудах (аортокоронарное шунтирование, стентирование) [151]. Это подтверждает исследование зависимости между приемом НПВП и риском гибели у больных, перенесших ИМ. Исследуемую группу

составили 58 432 пациента, которые прошли успешный курс лечения после первого ИМ в 1995–2002 гг. В дальнейшем 9773 пациента перенесли это осложнение повторно, а 16 573 умерли. Как показал анализ, прием любых НПВП ассоциировался с существенным повышением риска гибели пациентов: ОШ для целекоксиба составило 2,57 (95% ДИ 2,15–3,08); для диклофенака – 2,40 (95% ДИ 2,09–2,80), для ибупрофена – 1,50 (95% ДИ 1,36–1,67) [152].

В недавно опубликованном исследовании изучался риск повторных сердечно-сосудистых катастроф на фоне приема НПВП у 61 971 больного, перенесшего ИМ и получавшего антитромботическую терапию (средний срок наблюдения – 3,5 года). Суммарно для НПВП риск составил (ОШ) 1,40 (95% ДИ 1,30–1,49), для целекоксиба – 1,46 (95% ДИ 1,13–1,89), для диклофенака – 1,65 (95% ДИ 1,44–1,90), для ибупрофена – 1,42 (95% ДИ 1,28–1,57). Частота сердечно-сосудистых катастроф не повышалась лишь на фоне приема напроксена – 0,86 (95% ДИ 0,52–1,36) [153].

*Взаимодействие нестероидных противовоспалительных препаратов с аспирином и риск тромботических осложнений*

Низкие дозы аспирина (НДА) остаются важнейшим средством популяционной профилактики сосудистых тромбозов [154]. Имеются данные, что некоторые н-НПВП (ибупрофен, напроксен, индометацин) могут конкурировать с аспирином за связывание с активным центром ЦОГ1 и снижать его антиагрегантный эффект [155, 156]. Однако взаимодействия кетопрофена [157], целекоксиба [158] и мелоксикама [159] с НДА не отмечено. Данные эпидемиологических исследований, касающиеся риска сердечно-сосудистых катастроф у пациентов, одновременно принимающих ибупрофен и НДА, противоречивы. Например, по данным одних авторов, прием ибупрофена или любых н-НПВП (более 60 дней) ассоциируется с увеличением риска ИМ. В то же время в других исследованиях связи между сочетанным приемом аспирина и н-НПВП (включая ибупрофен) и развитием этих осложнений не прослеживалось [160–165].

Исследование, проведенное с использованием базы данных California Medicare (1999–2004), показало, что применение НДА снижает риск развития ИМ на фоне лечения рофекоксибом (ОШ 1,31; 95% ДИ 1,20–1,43 против ОШ 1,03; 95% ДИ 0,86–1,24), целекоксибом (ОШ 1,12; 95% ДИ 1,04–1,19 против ОШ 0,88; 95% ДИ 0,76–1,02), мелоксикамом (ОШ 1,52; 95% ДИ 1,03–2,11 против ОШ 0,53; 95% ДИ 0,26–1,10). Прием НДА не влиял на риск развития ИМ у лиц, принимавших индометацин (ОШ 1,65; 95% ДИ 1,14–2,03 против ОШ 1,21; 95% ДИ 0,65–2,27) и ибупрофен (ОШ 1,08; 95% ДИ 0,98–1,19 против ОШ 1,20; 95% ДИ 0,94–1,51) [166].

*Нестероидные противовоспалительные препараты и хроническая сердечная недостаточность*

Длительное использование НПВП ассоциируется с повышением риска декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН). Патогенез этого осложнения связан со способностью НПВП вызывать задержку воды и натрия, повышение тонуса периферических сосудов, дестабилизацию АГ и нарастание постнагрузки на сердце [12, 114, 146, 147].

Данные наблюдательных и когортных исследований подтверждают негативное влияние НПВП на развитие

ХСН [167]. Так, связь между приемом НПВП и ХСН демонстрирует метаанализ 7 наблюдательных популяционных работ ( $n = 7\ 543\ 805$ ). Суммарно риск развития этого заболевания у принимавших НПВП повышен: ОШ 1,17 (95% ДИ 1,01–1,36), причем в большей степени при использовании н-НПВП – 1,35 (95% ДИ 1,15–1,57), чем коксибов – 1,03 (95% ДИ 0,92–1,16) [168].

По данным недавнего когортного исследования (наблюдение 128 853 больных ХСН), прием НПВП ассоциируется с наибольшим, но значимым повышением риска дестабилизации этого заболевания: ОШ 1,16 (95% ДИ 1,13–1,20) [169].

Изучение влияния отдельных НПВП на риск развития ХСН в наблюдательных исследованиях и исследованиях случай-контроль показало, что риск госпитализаций по поводу ХСН увеличивался на фоне приема н-НПВП и рофекоксиба, но не целекоксиба [170–172].

В недавнем исследовании изучалась взаимосвязь между приемом НПВП и развитием ХСН у 92 163 больных в четырех странах Европы (контроль составили 8 246 403 лица без данной патологии). В среднем прием НПВП ассоциировался с умеренным нарастанием риска ХСН: ОШ 1,19 (95% ДИ 1,17–1,22). Наибольший риск был отмечен для кеторолака – 1,83 (95% ДИ 1,66–2,02), эторикоксиба – 1,51 (95% ДИ 1,41–1,62) и индометацина – 1,51 (95% ДИ 1,33–1,71), наименьший – для целекоксиба: 0,96 (95% ДИ 0,90–1,02) [173].

По данным РКИ, декомпенсация ХСН на фоне приема НПВП представляется относительно редким, но серьезным НЯ. В РКИ SUCCESS-1 частота декомпенсации ХСН составила 0,22 эпизода при приеме целекоксиба против 1,0 на 100 пациенто-лет при использовании диклофенака или напроксена [123]. По результатам программы MEDAL, ХСН стала причиной прерывания терапии у 0,1–0,7% больных, получавших эторикоксиб (в зависимости от дозы), и около 0,2% получавших диклофенак [124].

ХСН чаще развивается на фоне приема н-НПВП у больных, уже имеющих данную патологию, а также у страдающих АГ, патологией почек и сахарным диабетом (СД). Риск повышается при использовании высоких доз НПВП [174].

*Прием нестероидных противовоспалительных препаратов и развитие мерцательной аритмии*

Негативное действие НПВП на ССС может приводить к развитию серьезных нарушений сердечного ритма, наиболее частым из которых является мерцательная аритмия (МА) [175]. Механизм развития этого осложнения связан со способностью НПВП вызывать электролитные нарушения (задержка натрия и калия), вызывать сосудистый тромбоз и увеличивать постнагрузку на сердце [12, 114, 146, 147].

По результатам метаанализа пяти популяционных исследований, регулярное использование НПВП повышает риск развития МА примерно на 12%: ОШ 1,12 (95% ДИ 1,06–1,18) [176]. В частности, связь между приемом НПВП и развитием МА показывает популяционное исследование случай-контроль (32 602 пациента с МА и 325 918 здоровых лиц в качестве контроля, 1999–2009 гг.). Для н-НПВП риск этого осложнения составил 1,17 (95% ДИ 1,10–1,24), для с-НПВП – 1,27 (95% ДИ 1,20–1,34) [177]. Аналогичные результаты демонстрирует еще одно национальное популяционное исследование (28 529 пациентов с МА и 28 529 – контроль). Прием НПВП повышал вероятность появления МА на 18% – ОШ 1,18 (95% ДИ 1,14–1,23) [178].

**Нефротоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов**

НПВП могут нарушать функцию почек, что связано с подавлением синтеза ПГЕ<sub>2</sub> и ПЦ (ЦОГ1- и ЦОГ2-зависимый процесс), регулирующих тонус почечных артериол, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), а также экскрецию соли и воды в почечных канальцах [12, 179]. Характер и тяжесть почечных осложнений могут варьировать в широких пределах. На фоне приема НПВП описано развитие мембранозной нефропатии, интерстициального нефрита с нефротическим синдромом и острого папиллярного некроза [179]. Известна связь между развитием острой почечной недостаточности (ОПН) и приемом НПВП. По данным метаанализа 10 популяционных исследований, суммарный риск развития ОПН при использовании НПВП составляет: ОШ 1,73 (95% ДИ 1,44–2,07) [180]. Весьма показательны данные популяционного исследования (случай-контроль), охватившего 386 916 жителей Великобритании, у которых было отмечено 103 эпизода ОПН. При сопоставлении с контролем (n=5000), на фоне приема НПВП наблюдалось существенное повышение риска развития ОПН: ОШ 3,2 (95% ДИ 1,8–5,8) [181]. ОПН, возникающая на фоне приема НПВП, обычно обратима: функция почек быстро восстанавливается после отмены этих лекарств. ОПН редко развивается у лиц без серьезной коморбидной патологии. По данным ряда исследований, важнейшими факторами, способствующими развитию этого осложнения на фоне приема НПВП, являются АГ, гиповолемия, ХСН, хроническая болезнь почек (ХБП) и прием ряда препаратов – диуретиков, иАПФ, БМКК, аминогликозидов и др. [4, 179, 182, 183].

Данные о влиянии НПВП на прогрессирование ХБП противоречивы. Так, по данным национального популяционного исследования (n=31 976), длительный прием НПВП (>90 дней) ассоциировался с 1,32-кратным повышением риска прогрессирования ХБП [184]. С другой стороны, влияние приема НПВП на функцию почек изучалось в ходе длительного проспективного наблюдения. Исследуемую группу составил 4101 больной РА, средний срок контроля – 3,2 года. У пациентов с компенсированной функцией почек (СКФ >30 мл/мин) прогрессирования на фоне приема НПВП не отмечалось: снижение СКФ составило -0,87 мл/мин в год (95% ДИ от -1,15 до -0,59). Этот показатель не отличался от динамики СКФ у лиц, не получавших НПВП: -0,67 мл/мин в год (95% ДИ от -1,26 до -0,09; p=0,63) [185].

Имеются систематический обзор и метаанализ 7 популяционных исследований, посвященные этому вопросу. Критерием прогрессирования ХБП было снижение СКФ >15 мл/мин. Согласно полученным данным, регулярный прием НПВП не повышал риск такого ухудшения (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,86–1,07), однако использование высоких доз НПВП ассоциировалось с умеренным риском (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,06–1,5) [186].

Существенно чаще негативное действие НПВП на функцию почек проявляется задержкой жидкости с развитием отеков, незначительным снижением СКФ и АГ. Так, в 6-месячном исследовании CLASS (n=8000) число отмен терапии из-за таких НР составило 44 (1,1%) у больных, принимавших целекоксиб 800 мг, и 41 (1,0%) у больных, принимавших диклофенак 150 мг или ибупрофен 2400 мг [122]. По данным 18-месячного РКИ MIDAL (n=34 700), нарушение функции почек привело к прекращению лечения у 0,4–2,3% больных, получавших эторикоксиб 90 и

60 мг, и 0,4–1,0% пациентов, принимавших диклофенак 150 мг [124]. В ходе 20-месячного РКИ PRECISION (n=24 081) почечные осложнения были отмечены на фоне приема целекоксиба у 0,7%, напроксена – у 0,9%, ибупрофена – у 1,1% больных [125].

**Нестероидные противовоспалительные препараты и риск послеоперационного кровотечения**

За счет обратимой блокады ЦОГ1 и снижения синтеза тромбоскина А2 (ТкА2) н-НПВП могут оказывать анти-тромботическое действие и повышать риск кровотечений после хирургических вмешательств [187–191]. Возможность этого осложнения всегда следует учитывать при использовании НПВП у пациентов, перенесших хирургические операции, даже относительно небольшие и амбулаторные [192, 193].

Частота кровотечений из области операционной раны у больных, получавших НПВП, превышает 1%, однако большинство кровотечений имеют низкую интенсивность и не требуют повторного хирургического вмешательства или гемотрансфузии. Это демонстрирует РКИ, включавшее 11 245 больных после «больших» хирургических операций. Пациенты 1-й группы получали кеторолак (парентерально 1–2 дня до 90 мг/сут, затем 1–7 дней перорально до 40 мг/сут), 2-й группы – диклофенак (парентерально 1–2 дня до 150 мг/сут, затем 1–7 дней перорально до 150 мг/сут), 3-й группы – кетопрофен (парентерально 1–2 дня до 200 мг/сут, затем перорально 1–7 дней до 200 мг/сут). Частота послеоперационных кровотечений составила 1,1; 1,4 и 0,6% соответственно. При этом желудочно-кишечные кровотечения возникли лишь у 4 больных (причем среди них не было пациентов, получавших кеторолак) [194].

ФР являются большой объем хирургического вмешательства, наличие исходных гемокоагуляционных нарушений и применение антикоагулянтов, которое увеличивает опасность кровотечения в 2–3 раза [195–197]. Эта проблема приобретает все большее значение с учетом постоянно растущего потребления в хирургической и травматологической практике новых пероральных антикоагулянтов (прямых ингибиторов тромбина и Ха-фактора), таких как дабигатран, ривароксабан и апиксабан.

При использовании с-НПВП хирургические кровотечения возникают реже, чем при назначении н-НПВП, что подтверждается метаанализом 52 РКИ (n=4895), в которых сравнивали эффективность и безопасность различных НПВП для периоперационного обезболивания. С другой стороны, иные серьезные НЯ (в частности, ОПН) при использовании с-НПВП возникали так же часто, как при использовании н-НПВП [198].

**Нестероидные противовоспалительные препараты и гепатотоксические реакции**

Все НПВП могут вызывать нарушения функции печени, однако тяжелые гепатотоксические реакции, сопровождающиеся клинически выраженным холестазом или развитием острой печеночной недостаточности, наблюдаются крайне редко (не более 1 случая на 10 тыс. пациенто-лет) [199, 200]. Например, в РКИ MEDAL из 17 289 больных, на протяжении 1,5 года принимавших диклофенак 150 мг/сут, превышение уровнями аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) верхней границы нормальных значений в 3 раза и более было отмечено у 527 (3,1%), в 10 раз и более – у 86 (0,5%). Однако эти

показатели быстро нормализовались при отмене препарата. Лишь 4 (0,023%) больных были госпитализированы из-за гепатотоксических реакций, причем никому из них не потребовалась пересадка печени и никто не умер [201].

Тем не менее имеется достаточно большое количество сообщений о развитии при приеме НПВП печеночной недостаточности, приведшей к пересадке печени или летальному исходу. Большинство этих эпизодов связано с использованием нимесулида и диклофенака [202]. Риск осложнений со стороны печени стал причиной запрещения нимесулида в ряде стран мира. Вместе с тем в европейском эпидемиологическом исследовании, включавшем около 400 тыс. лиц, принимавших НПВП, не показано существенных различий в гепатотоксичности нимесулида и ряда других препаратов этой группы, таких как диклофенак и ибупрофен [203]. Близкие данные были показаны в недавно опубликованном популяционном исследовании 2010–2014 гг., в котором изучались причины развития острой патологии печени у 2232 пациентов. Суммарный риск для НПВП составил (ОШ) 1,69 (95% ДИ 1,21–2,37), для нимесулида – 2,1 (95% ДИ 1,28–3,47), для ибупрофена – 1,92 (95% ДИ 1,13–3,26), для диклофенака – 1,5 (95% ДИ 0,74–3,06), для парацетамола – 2,97 (95% ДИ 2,09–4,21) [204].

Связь между приемом НПВП и поражением печени была изучена на основании информации о лицах, вошедших в список нуждающихся в экстренной трансплантации печени (данные медицинской системы Евросоюза за 2005–2007 гг., n=9479). НПВП оказались причиной этого осложнения в 40 случаях, парацетамол – в 192. Оценка относительного риска развития острой печеночной недостаточности показала, что нимесулид менее опасен, чем парацетамол и ибупрофен, и фактически равен по гепатотоксичности диклофенаку и кетопрофену [205]. Данные российских исследований и анализ отечественной литературы не подтверждают высокой гепатотоксичности нимесулида [206, 207].

Поскольку тяжелые гепатотоксические реакции при использовании НПВП возникают редко и считаются проявлением метаболической идиосинкразии, ФР этой патологии точно не определены. Однако считается, что риск выше у пожилых пациентов, имеющих сопутствующие заболевания печени и принимающих, кроме НПВП, другие гепатотоксичные препараты и алкоголь [199, 200].

По данным РКИ, мелоксикам, цефекоксид и эторикоксид существенно реже вызывают повышение уровней АЛТ и АСТ, чем н-НПВП [122, 201].

#### **Иные осложнения нестероидных противовоспалительных препаратов**

При использовании НПВП могут возникать гематологические осложнения (наиболее часто – при приеме метамизола и индометацина) [208, 209], тяжелые кожные аллергические реакции [207, 210, 211] и бронхоспазм (у страдающих бронхиальной астмой) [212, 213].

#### **Профилактика осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы**

##### **Факторы риска**

Согласно данным многочисленных эпидемиологических исследований и РКИ, подавляющее большинство эпизодов серьезных НЯ, связанных с приемом НПВП, возникает у лиц, имеющих четко обозначенные ФР. Поэтому

#### **Основные положения, касающиеся неблагоприятных явлений, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов**

1. Все НПВП могут вызывать НЯ со стороны ЖКТ: диспепсию (боль и дискомфорт в эпигастральной области), язвы, кровотечения и перфорацию верхних и нижних отделов ЖКТ, ЖДА, в том числе вследствие поражения тонкой кишки (НПВП-энтеропатия), обострение и осложнения ВЗК.
2. Все НПВП могут вызывать НЯ со стороны ССС: дестабилизацию АГ и сердечной недостаточности, развитие мерцательной аритмии, повышают риск сердечно-сосудистых катастроф (ИМ, ИИ) и сердечно-сосудистой смерти.
3. Все НПВП могут оказывать негативное влияние на функцию почек и печени (особенно при наличии заболеваний последних), а в ряде случаев – вызывать серьезные нефро- и гепатотоксические реакции.
4. НПВП могут повышать риск кровотечения при хирургических вмешательствах и травматичных медицинских манипуляциях.
5. НПВП могут вызывать гематологические осложнения, кожные аллергические реакции и бронхоспазм.
6. Риск развития НЯ со стороны ЖКТ и ССС существенно различается при использовании различных НПВП (уровень доказательности Ia).

выявление ФР имеет принципиальное значение для планирования рациональной профилактики осложнений, связанных с приемом НПВП (табл. 4).

ФР имеют различный «вес»: одни ассоциируются с умеренной, другие – с высокой вероятностью развития НЯ; последние наиболее важны при планировании назначения НПВП в каждом конкретном случае. Очевидно, что наименьшую опасность НЯ следует признавать для пациентов, у которых ФР отсутствуют. Такая зависимость, в частности, показана для осложнений со стороны ЖКТ: число эпизодов кровотечений, клинически выраженных язв и перфораций составляет для больных в группах высокого риска около 2–4 на 100 пациенто-лет, низкого риска – менее 0,5 эпизода на 100 пациенто-лет [214, 215].

Наиболее важными ФР осложнений со стороны ЖКТ являются язвенный анамнез, под которым понимается наличие клинически выраженной язвы желудка и/или ДПК, выявленной с помощью объективных методов (эндоскопическое исследование, рентгенография, визуальное обнаружение в ходе хирургической операции), наличие в анамнезе желудочно-кишечного кровотечения (включая случаи, когда источник кровотечения не выявлен) и сопутствующий прием препаратов, влияющих на свертывающую систему крови (в частности, НДА). Все другие ФР ассоциируются с меньшей вероятностью развития осложнений [216–219].

Инфекция *H. pylori* – основной этиологический фактор развития хронического гастрита, язвы желудка и ДПК, а также кровотечения из верхних отделов ЖКТ [220]. Наличие *H. pylori* может способствовать развитию НПВП-гастропатии, что подтверждает метаанализ 16 РКИ (n=1625), в которых сравнивалась частота развития неосложненных и осложненных язв у пациентов, принимавших НПВП. Суммарно язвы были выявлены у 341 из 817 (41,7%) инфицированных *H. pylori* и у 209 из 808 (25,9%) не инфициро-

Таблица 4 Основные ФР НПВП-ассоциированных осложнений

| Риск осложнений со стороны ЖКТ |   | Риск сердечно-сосудистых осложнений |   |
|--------------------------------|---|-------------------------------------|---|
|                                |   | Очень высокий                       | Установленный диагноз заболевания ССС (ИМ, ОКС, реваскуляризация коронарных и других артерий, ОНМК/ТИА, клинически выраженная ИБС, аневризма аорты, заболевания периферических артерий, ХСН) Документально подтвержденный значимый субклинический атеросклероз сонных и коронарных артерий. Осложненный СД (с повреждением органов-мишеней или другими ФР) ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) SCORE ≥10% |
| Высокий                        | Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией). Желудочно-кишечное кровотечение или перфорация в анамнезе. Прием НДА для профилактики атеротромбоза или иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов | Высокий                             | Значимо повышенные ФР (ОХС ≥8 ммоль/л, или ЛПНП >6 ммоль/л, или АД ≥180/100 мм рт. ст.), ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ). СД 2-го типа без поражения органов-мишеней (за исключением молодых пациентов с СД 1-го типа без ФР) 5 ≤SCORE <10%   |
| Умеренный                      | Пожилую возраст (>65 лет), диспепсия, курение, прием ГК, инфицированность <i>H. pylori</i>  | Умеренный                           | 1 ≤SCORE <5%  |
| Низкий                         | Отсутствие ФР   | Низкий                              | SCORE <1%   |

ванных: ОШ 2,12 (95% ДИ 1,68–2,67). Согласно расчетам, сочетание *H. pylori* и НПВП увеличивают риск желудочно-кишечного кровотечения в 6,13 раза [221]. Весьма показательны результаты недавнего исследования причин язвенного кровотечения у 666 пациентов. Соответствующий по полу и возрасту контроль также составил 666 человек. *H. pylori* был выявлен у 74,3 и 54,8% (ОШ 2,6; 95% ДИ 2,0–3,3), НПВП принимали 34,5 и 13,4% (ОШ 4,0; 95% ДИ 3,0–5,4), НДА – 15,8 и 12% (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,3–2,7). В случае одновременного наличия *H. pylori* и приема НПВП риск составил (ОШ) 8,0 (95% ДИ 5,0–12,8) [222].

Дополнительными ФР НПВП-гастропатии многие эксперты также признают пожилую возраст (>65 лет), курение, прием глюкокортикоидов (ГК) и наличие диспепсии в анамнезе [216–219].

Определение риска осложнений со стороны ССС, в соответствии с современными представлениями, должно носить количественный характер. С этой целью предлагается использовать шкалу SCORE – оценку суммарного риска смерти от заболеваний ССС в ближайшие 10 лет в зависимости от пола, возраста, курения, АД и уровня холестерина (ХС) [219, 223]. Шкала SCORE хорошо известна российским врачам, удобна в использовании и информативна. Именно она была предложена в Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (2016) и экспертами Европейской антиревматической лиги (EULAR) в последних рекомендациях по контролю сердечно-сосудистых заболеваний при ревматических заболеваниях. При значении SCORE ≥10% риск считается очень вы-

соким, 5 ≤ SCORE <10% – высоким, 1 ≤ SCORE <5% – умеренным [224, 225].

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений считается очень высоким при установленном диагнозе заболевания ССС [перенесенный ИМ, острый коронарный синдром (ОКС), реваскуляризация коронарных и других артерий, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторная ишемическая атака (ТИА), клинически выраженная ИБС, аневризма аорты, заболевания периферических артерий, ХСН], документально подтвержденном атеросклерозе сонных и коронарных артерий, наличием осложнений СД 2-го типа с поражением органов-мишеней, а также ХБП 4-й степени (СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [224, 225].

Риск сердечно-сосудистых осложнений считается высоким при значимом повышении стандартных ФР [уровне общего холестерина (ОХС) ≥8 ммоль/л, или липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) >6 ммоль/л, или АД ≥180/100 мм рт. ст.], наличии ХБП 3-й степени (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и СД 2-го типа без поражения органов-мишеней [224, 225].

При назначении НПВП в амбулаторной практике или ургентной ситуации, в том случае, когда расчет SCORE затруднен (например, не известен уровень ОХС), оценка риска сердечно-сосудистых осложнений должна базироваться на наличии ранее диагностированных или предполагаемых заболеваний ССС, СД 2-го типа и ХБП.

#### Профилактика НПВП-ассоциированных осложнений

##### Выбор более безопасных для желудочно-кишечного тракта нестероидных противовоспалительных препаратов

Среди всех НПВП наименьший риск развития НЯ со стороны ЖКТ показан для целекоксиба. Подтверждением этого служит метаанализ 52 РКИ (n=51 048), в которых сравнивалась безопасность целекоксиба, н-НПВП и плацебо. Критерием оценки было суммарное негативное влияние на ЖКТ, включавшее частоту кровотечений и перфораций верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки, развития клинически выраженных язв и анемии (снижение уровня гемоглобина более чем на 20 г/л), связанного с кишечной кровопотерей. Частота этих осложнений не различалась при использовании целекоксиба и плацебо и была более чем в 2 раза выше при приеме н-НПВП: 1,0; 0,9 и 2,3 эпизода на 100 пациенто-лет [226].

Еще одним серьезным подтверждением преимущества целекоксиба стало РКИ PRECISION, в ходе которого 24 081 больной ОА и РА с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений в течение 20 мес получали целекоксиб от 100 до 200 мг, ибупрофен от 1800 до 2400 мг и напроксен

от 750 до 1000 мг/сут. Все больные получали эзомепразол 20 мг/сут. Суммарная частота осложнений со стороны ЖКТ составила 1,1; 1,5 и 1,6% соответственно (достоверно меньше – при приеме целекоксиба;  $p < 0,001$ ) [125].

Целекоксиб реже вызывает НЯ у больных с ФР осложнений со стороны ЖКТ, чем н-НПВП в комбинации с ингибиторами протонного насоса (ИПН), что было доказано в РКИ CONDOR. В ходе этого исследования 4481 больной РА или ОА с язвенным анамнезом или в возрасте старше 60 лет, не инфицированный *H. pylori*, в течение 6 мес принимал целекоксиб 400 мг или диклофенак 150 мг/сут + омепразол 20 мг. Язвы желудка/ДПК возникли у 5 и 20 больных, ЖДА – у 15 и 77, а отмена лечения из-за осложнений со стороны ЖКТ потребовалась 6 и 8% больных соответственно ( $p < 0,001$ ) [227].

Лучший профиль безопасности целекоксиба у лиц с очень высоким риском со стороны ЖКТ, в сравнении с н-НПВП, подтверждает исследование CONCERN. В ходе этой работы 514 больных, имевших в анамнезе желудочно-кишечное кровотечение, в продолжение 18 мес получали целекоксиб 200 мг или напроксен 1000 мг/сут, причем оба препарата – в комбинации с НДА 80 мг/сут. Все больные также получали ИПН эзомепразол 20 мг/сут. Число рецидивов кровотечения за период наблюдения составило 5,6 и 12,3% соответственно ( $p = 0,008$ ), т. е. было достоверно ниже в группе целекоксиба [228].

Относительную безопасность целекоксиба подтверждает метаанализ 28 эпидемиологических исследований, в которых сравнивали риск развития осложнений со стороны ЖКТ при использовании различных НПВП. Целекоксиб продемонстрировал минимальный относительный риск – ОШ 1,45 (95% ДИ 1,17–1,81). Риск осложнений со стороны ЖКТ был отчетливо выше при использовании ибупрофена – 1,84 (95% ДИ 1,54–2,20), диклофенака – 3,34 (95% ДИ 2,79–3,99), мелоксикама – 3,47 (95% ДИ 2,19–5,50), нимесулида – 3,83 (95% ДИ 3,2–4,6), кетопрофена – 3,92 (95% ДИ 2,70–5,69), напроксена – 4,1 (95% ДИ 3,22–5,23) и индометацина – 4,14 (95% ДИ 2,19–5,90). Столь же низкий риск осложнений со стороны ЖКТ, как у целекоксиба, был отмечен для ацеклофенака – 1,43 (95% ДИ 0,65–3,15) [229].

Эторикоксиб существенно реже вызывает диспепсию и язвы желудка/ДПК. Это подтверждает метаанализ 9 РКИ, где эторикоксиб сравнивался с диклофенаком и напроксеном. Риск осложнений со стороны ЖКТ составил (ОШ) 0,67 (95% ДИ 0,59–0,76) и 0,59 (95% ДИ 0,48–0,72) соответственно [230]. Однако частота кровотечений из верхних и нижних отделов ЖКТ при длительном использовании эторикоксиба и диклофенака не различаются. Это подтверждают данные 18-месячного РКИ MEDAL ( $n = 34\ 700$ ): на фоне приема эторикоксиба их частота составила 0,3 и 0,19, диклофенака – 0,32 и 0,23 эпизода на 100 пациенто-лет [231, 232].

Мелоксикам реже вызывает диспепсию и реже отменяется из-за осложнений со стороны ЖКТ, в сравнении с н-НПВП [233]. Хорошая переносимость мелоксикама подтверждается данными сетевого метаанализа 36 РКИ ( $n = 112\ 351$ ), в котором проводилось не прямое сравнение частоты осложнений со стороны ЖКТ при использовании коксибов и умеренно селективных НПВП – мелоксикама, набуметона и этодолака. Частота эндоскопических язв (включая бессимптомные), всех осложнений со стороны ЖКТ и отмен терапии из-за таких осложнений между эти-

ми типами НПВП не различались: ОШ 1,18 (95% ДИ 0,09–3,92); 1,04 (95% ДИ 0,87–1,25); 1,02 (95% ДИ 0,57–1,74) [234]. Однако риск желудочно-кишечных кровотечений и перфораций на фоне применения мелоксикама в дозе 15 мг не отличается от такового у диклофенака. Так, по данным метаанализа 28 РКИ ( $n = 21\ 310$ ), частота серьезных осложнений со стороны ЖКТ для мелоксикама 7,5 и 15 мг и диклофенака составила 0,03; 0,2 и 0,15 эпизода на 100 пациенто-лет [235].

Хорошая переносимость ацеклофенака и нимесулида в сравнении с другими н-НПВП подтверждается данными ряда РКИ и популяционных исследований [206, 236–238]. Однако нет хорошо организованных РКИ, которые показали преимущество этих препаратов перед н-НПВП в отношении развития желудочно-кишечных кровотечений и перфораций.

#### **Выбор более безопасных для сердечно-сосудистой системы нестероидных противовоспалительных препаратов**

В настоящее время представления о риске кардиоваскулярных осложнений при использовании различных классов НПВП подверглись серьезному пересмотру. Существовало мнение, что опасность развития кардиоваскулярных катастроф в большей степени присуща с-НПВП (коксибам). Однако сейчас стало очевидным, что эти осложнения относятся к числу «класс-специфических», они могут возникать при использовании любых НПВП, а вероятность их появления определяется индивидуальными свойствами и дозой конкретного препарата [239–241]. В частности, это показывает метаанализ 280 РКИ, где различные НПВП сравнивались с плацебо ( $n = 124\ 513$ ), и 474 РКИ, где НПВП сравнивались между собой ( $n = 229\ 296$ ). Коксибы в этой работе рассматривались как единая группа – в сравнении с плацебо, риск кардиоваскулярных катастроф составил для этих препаратов (ОШ) 1,37 (95% ДИ 1,14–1,66). Представители н-НПВП диклофенак и ибупрофен не отличались по этому показателю от коксибов: ОШ 1,41 (95% ДИ 1,12–1,78) и 1,44 (95% ДИ 0,89–2,33) соответственно. Низкая частота осложнений со стороны ССС была показана лишь для напроксена: ОШ 0,93, (95% ДИ 0,69–1,27) [215].

По данным многочисленных клинических и эпидемиологических исследований, выполненных до 2016 г., наименьший риск НЯ со стороны ССС был определен для напроксена. Это подтверждает, в частности, метаанализ 31 РКИ (суммарно 116 429 больных), в которых изучали кардиоваскулярную безопасность н-НПВП (напроксена, диклофенака, ибупрофена) и с-НПВП (целекоксиба, эторикоксиба, лумирококсиба и рофекоксиба) в сравнении с плацебо. Критерием оценки являлась частота эпизодов ИМ, ИИ и смерти из-за кардиоваскулярных причин. Суммарный риск этих осложнений был наиболее низким для напроксена – ОШ 1,22 (95% ДИ 0,78–1,93). Для других НПВП он составил: для целекоксиба – 1,43 (95% ДИ 0,94–2,16), для эторикоксиба – 1,55 (95% ДИ 0,74–3,17), для диклофенака – 1,6 (95% ДИ 0,85–2,99), для ибупрофена – 2,26 (95% ДИ 1,11–4,89) [242].

Аналогичные данные показал и метаанализ 25 популяционных исследований, включивший 18 независимых популяций. Риск ИМ при использовании напроксена составил (ОШ) 1,06 (95% ДИ 0,94–1,20), целекоксиба – 1,12 (95% ДИ 1,00–1,24), ибупрофена – 1,14 (95% ДИ

0,98–1,31), диклофенака – 1,38 (95% ДИ 1,26–1,52), эторикоксиба – 1,97 (95% ДИ 1,35–2,89) [243].

Иные результаты были получены в ходе 20-месячно-го РКИ PRECISION (n=24 081), участниками которого стали пациенты с исходно высоким риском осложнений со стороны ССС. Согласно полученным данным, целекоксиб в дозе 200 мг/сут демонстрировал преимущество по кардиоваскулярной безопасности в сравнении с напроксеном (средняя доза – 852 мг/сут) и ибупрофеном (средняя доза – 2045 мг/сут). Суммарная частота осложнений со стороны ССС, и особенно – летальных исходов из-за кардиоваскулярных причин, оказалась достоверно меньше в группе целекоксиба [125] (рис. 2).

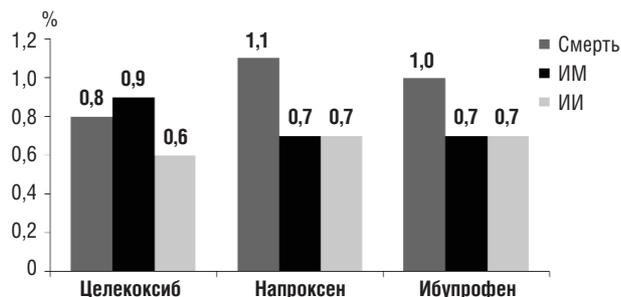


Рис. 2. Исследование PRECISION (n=24 081): кардиоваскулярные катастрофы при длительном использовании целекоксиба, напроксена и ибупрофена у больных с исходно высоким риском осложнений со стороны ССС [125]

**Основные положения, характеризующие безопасность отдельных нестероидных противовоспалительных препаратов (данные рандомизированных контролируемых исследований и соответствующего метаанализа)**

1. Целекоксиб имеет наименьший риск развития желудочно-кишечных кровотечений, язв, диспепсии и ЖДА, в том числе у больных с ФР (уровень доказательности 1a).
2. Эторикоксиб реже вызывает диспепсию и бессимптомные язвы, но не желудочно-кишечные кровотечения, в том числе из дистальных отделов ЖКТ, в сравнении с неселективными НПВП (уровень доказательности 1a).
3. Ацеклофенак, мелоксикам и нимесулид реже вызывают диспепсию (уровень доказательности 1a) и бессимптомные язвы, чем неселективные НПВП (уровень доказательности 2c). Риск развития желудочно-кишечных кровотечений при использовании ацеклофенака, мелоксикама и нимесулида может быть ниже, чем при использовании других неселективных НПВП (уровень доказательности 2a).
4. Осложнения со стороны ССС при использовании НПВП следует рассматривать как свойственные всем препаратам данной лекарственной группы, риск развития которых зависит от индивидуальных особенностей препарата и используемой дозы, но не от селективности в отношении ЦОГ2 (уровень доказательности 1a).
5. Напроксен и целекоксиб в меньшей степени способствуют дестабилизации АГ и сердечной недостаточности (уровень доказательности 1a).
6. Использование напроксена не ассоциируется со значимым повышением риска сердечно-сосудистой смертности (уровень доказательности 2a).

**Медикаментозная профилактика осложнений, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов**

Частота осложнений со стороны ЖКТ при использовании НПВП может быть существенно уменьшена при использовании специальных медикаментозных средств. На сегодняшний день наиболее популярным классом препаратов для профилактики НЯ со стороны верхних отделов ЖКТ являются ИПН [92, 94, 244–246]. Многочисленные РКИ и популяционные исследования показывают, что использование ИПН позволяет снизить частоту развития НПВП-индуцированных язв желудка и ДПК, кровотечений и диспепсии в 2–3 раза [247–249]. Это демонстрирует метаанализ 31 РКИ (n=12 532), в которых оценивался профилактический эффект различных ИПН при НПВП-гастропатии. Использование ИПН достоверно снижало риск развития эндоскопических язв и язвенных осложнений: ОШ 0,27 (ДИ 95% 0,22–0,33) и 0,29 (95% ДИ 0,20–0,42) [250]. ИПН также существенно улучшают субъективную переносимость НПВП и предупреждают прерывание терапии из-за НЯ [92, 94, 246–248, 251].

Основными показаниями для назначения ИПН в комбинации с НПВП являются наличие ФР осложнений со стороны ЖКТ (см. ранее) и необходимость лечения коморбидных заболеваний ЖКТ, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Следует помнить, что применение ИПН ассоциируется с широким спектром относительно редких, но потенциально опасных НЯ: повышением риска возникновения кишечных инфекций, пневмонии, прогрессированием остеопороза, нарушением функции почек, неблагоприятными лекарственными взаимодействиями и т. д. [252–254].

Нет четких доказательств преимущества в отношении эффективности какого-либо препарата из группы ИПН, в сравнении с другими представителями этой группы, при лечении и профилактике НПВП-гастропатии [218]. В то же время имеются данные, что пантопразол, за счет слабого влияния на систему цитохрома P450, обладает меньшим негативным фармакологическим взаимодействием со многими другими лекарствами, в частности клопидогрелем [255]. Это подтверждается рядом лабораторных, клинических и наблюдательных исследований [256–261]. Поэтому пантопразол может быть предпочтительнее для длительной профилактики НПВП-гастропатии у лиц пожилого возраста, многие из которых имеют коморбидные заболевания и нередко одновременно получают несколько препаратов различных фармакологических групп [218, 262].

При необходимости использовать НПВП у больных с очень высоким риском осложнений со стороны ЖКТ (осложненные язвы или сочетание таких ФР, как язвенный анамнез и прием НДА), целесообразно использовать комбинацию с-НПВП и ИПН. Такая комбинация более безопасна, чем комбинация н-НПВП и ИПН, что подтверждают данные двух РКИ – VENUS и PLUTO. В этих работах 1469 больных, имеющих высокий риск осложнений со стороны ЖКТ и не инфицированных *H. pylori*, в течение 6 мес принимали н-НПВП или коксибы в комбинации с эзомепразолом или плацебо. Согласно полученным данным, эзомепразол в дозе 20 и 40 мг/сут эффективно предупреждал появление язв желудка и/или ДПК. При этом число пациентов, у которых развивалась НПВП-гастропатия, было достоверно большим среди получавших н-НПВП + ИПН

(суммарно 6,5%), чем среди получавших коксиды + ИПН (суммарно 2,7%) [263].

Преимущество комбинации с-НПВП и ИПН подтвердило РКИ, в ходе которого 441 пациент, имевший в анамнезе желудочно-кишечное кровотечение, в продолжение 12 мес получали цефекоксид 400 мг/сут или цефекоксид 400 мг/сут + эзомепразол 20 мг. Рецидив кровотечения возник у 8,9% больных, принимавших только цефекоксид, и ни у кого среди получавших комбинированную терапию ( $p < 0,001$ ) [264].

Эрадикация *H. pylori* позволяет существенно снизить риск развития НПВП-гастропатии в том случае, когда она проводится до начала приема НПВП. Это подтверждают данные метаанализа 7 РКИ: у больных после эрадикации и без нее число язв составило 6,4 и 11,8%, ОШ 0,50 (95% ДИ 0,36–0,74). Было отмечено различие между «НПВП-наивными» больными и лицами, длительно принимавшими эти лекарства: у первых эрадикация была существенно более эффективна – ОШ 0,26 (95% ДИ 0,14–0,49) и 0,74 (95% ДИ 0,46–1,20) соответственно [265].

При развитии на фоне приема НПВП язвы и/или кровотечения из верхних отделов ЖКТ показано тестирование на наличие этой инфекции, а при ее выявлении – проведение курса эрадикационной терапии в соответствии с существующими стандартами [266]. Однако следует помнить, что эрадикация *H. pylori* не снижает полностью риск рецидива НПВП-гастропатии, поэтому при необходимости продолжения приема НПВП следует использовать дополнительные методы профилактики.

Принципиальное положение относительно роли антихеликобактерной терапии для профилактики НПВП-гастропатии обозначено в Маастрихтском консенсусе (2016): «Утверждение 8. НПВП, аспирин и инфекция *H. pylori* являются независимыми ФР развития пептической язвы и осложнений пептической язвы. Пациенты с язвенным анамнезом имеют наибольший риск кровотечения из верхних отделов ЖКТ при лечении НПВП, коксидами или аспирином. Несколько клинических исследований и одно обсервационное исследование, проведенное у пациентов китайского происхождения с высоким риском, показали, что эрадикация *H. pylori* снижает, но не устраняет этот риск и что терапия ИПН все же остается необходимой для снижения риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Таким образом, применение ИПН является обязательным для тех, кто получает НПВП, коксида или НДА, если у них было язвенное кровотечение, и эрадикация *H. pylori*, если инфекция у них выявлена» [220].

Применение ИПН не снижает, а по некоторым данным – повышает риск развития НПВП-энтеропатии [267–269]. Для профилактики этого НЯ в последнее время предложен гастроэнтеропротектор ребамипид, сочетающий свойства индуктора синтеза цитопротективных ПГ и ПЦ, противовоспалительного и антибактериального средства (за счет усиления синтеза альфа-дефензинов) [270–273]. Эффективность ребамипида для профилактики НПВП-гастропатии показана в серии РКИ, таких как 3-месячное исследование GLORIA ( $n=75$ ; сравнение с плацебо) [274] и STORM ( $n=332$ ; сравнение с мизопростолом) [275]. Недавно были представлены данные 12-недельного РКИ ( $n=479$ ), в котором профилактический эффект ребамипида 300 мг/сут сравнился с мизопростолом 600 мкг/сут. Ребамипид не уступал мизопростолу: частота эрозивно-язвенных изменений на фоне приема этих пре-

паратов составила 20,3 и 21,9%. Однако ребамипид был достоверно эффективнее в отношении диспепсии и существенно реже вызывал НЯ [276].

Эффективность ребамипида при НПВП-энтеропатии показана в 4-недельном РКИ, где он сравнивался с плацебо. По данным ВКЭ, число эрозий тонкой кишки при использовании активной терапии уменьшилось в среднем на 2,5, плацебо – возросло на 2,1 ( $p < 0,05$ ) [277]. Аналогичные данные были получены в 8-недельном РКИ: использование ребамипида позволило добиться заживления эрозий и язв тонкой кишки у 32%, плацебо – у 7,7% ( $p < 0,05$ ) [278].

Согласно данным метаанализа 15 РКИ, ребамипид более эффективен как средство для заживления эрозий и язв при НПВП-энтеропатии, чем плацебо: ОШ 2,70 (95% ДИ 1,02–7,16;  $p=0,045$ ) [279].

Медикаментозная профилактика сердечно-сосудистых осложнений НПВП не разработана. Нет данных, полученных в ходе хорошо организованных РКИ, подтверждающих возможность снижения риска ИМ, ИИ и сердечно-сосудистой летальности при комбинации НПВП с НДА или иными антитромботическими средствами. Так, в исследовании PRECISION среди больных, получавших цефекоксид ( $n=8072$ ), напроксен ( $n=7969$ ) и ибупрофен ( $n=8040$ ), 45,9; 45,8 и 46,2% принимали НДА. Как оказалось, суммарная частота сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, получавших и не получавших НДА, не различалась: она составила для цефекоксида 2,18 и 2,45%, для напроксена – 2,66 и 2,41%, для ибупрофена – 2,75 и 2,68% [125].

При этом комбинация НПВП с НДА или иными антитромботическими средствами резко повышает риск желудочно-кишечных кровотечений [195–197]. Поэтому назначать антитромботические средства с профилактической целью пациентам с умеренным или относительно высоким сердечно-сосудистым риском для снижения дополнительной опасности, связанной с приемом НПВП, нецелесообразно. Если же больному требуется прием НДА в связи с перенесенным ИМ или ИИ, то использование НПВП в этой ситуации противопоказано из-за крайне высокого сердечно-сосудистого риска.

Нужно учесть, что НПВП могут иметь негативное фармакологическое взаимодействие с НДА, поскольку они воздействуют на одну фармакологическую «мишень» – ЦОГ1 тромбоцитов [163–166]. Эта проблема четко обозначена для ряда н-НПВП (прежде всего, ибупрофена), но не для с-НПВП: поскольку в терапевтических дозах они не блокируют ЦОГ1, у них не может быть конкурентного антагонизма с НДА [158, 280–282]. Исходя из этого, ряд экспертов считают, что в случае необходимости назначения НПВП больным, нуждающимся в приеме НДА, наиболее целесообразно использовать коксида [283].

#### Основные положения, касающиеся профилактики осложнений, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов

1. Основной метод профилактики – учет ФР, их коррекция (при возможности) и назначение НПВП с более благоприятным профилем желудочно-кишечной (градация рекомендации А) и сердечно-сосудистой безопасности (градация рекомендации В).
2. Дополнительным методом профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ является назначение ИПН (градация рекомендации А).

3. Дополнительным методом профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки может быть назначение ребамипида (*градация рекомендации В*).
4. Не следует назначать НДА или другие антитромботические/антикоагулянтные средства для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, связанных с приемом НПВП, пациентам, не имеющим для этого определенных показаний (*градация рекомендации В*).
5. Не существует эффективных медикаментозных методов нефро- и гепатопротекции для снижения риска НПВП-ассоциированных осложнений.

**Алгоритм назначения нестероидных противовоспалительных препаратов**

Рациональное применение НПВП следует основывать на активном выявлении и тщательной оценке приведенных выше ФР. Необходимо учитывать преимущества отдельных представителей этой лекарственной группы в отношении переносимости и безопасности, а также возможности медикаментозной профилактики НЯ.

Могут быть представлены три основных сценария выбора НПВП, в зависимости от риска НЯ:

- Низкая вероятность развития осложнений: SCORE=0 и отсутствие ФР со стороны ЖКТ. Возможно назначение любых НПВП без медикаментозной профилактики.
- Умеренная вероятность развития осложнений: значение  $1 < SCORE < 5$  и наличие умеренного риска осложнений со стороны ЖКТ. Показано использование наиболее безопасных НПВП без дополнительной профилактики или других НПВП на фоне медикаментозной профилактики осложнений.
- Высокая вероятность осложнений: SCORE >5 и/или наличие диагностированного заболевания ССС, наличие основных ФР осложнений со стороны ЖКТ. Рекомендуется применение НПВП с наименьшим риском сердечно-сосудистых осложнений и наиболее безопасных для ЖКТ препаратов, обязательно в сочетании с активной медикаментозной профилактикой осложнений со стороны ЖКТ.

В любом случае назначение НПВП должно быть персонифицированным и определяться индивидуальными особенностями пациента и клинической ситуации. Так, очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (см. ранее) следует рассматривать как противопоказание для использования любых НПВП. В этой ситуации обезболивающая терапия должна основываться на применении альтернативных анальгетиков, таких как опиоиды, флупиртин, локальное применение НПВП и ГК (последних – в виде внутри- и околоуставных инъекций), местных анестетиков, медленно действующих противовоспалительных препаратов («хондропротекторов»), немедикаментозных методов терапии. При умеренном риске, например при наличии диспепсии и уровне SCORE <5, имеются широкие возможности для выбора более безопасных «умеренно селективных» НПВП, которые в этом случае предпочтительнее традиционных н-НПВП. Разумеется, при решении вопроса о назначении того или иного НПВП, следует соблюдать противопоказания и ограничения, в том числе по длительности применения, указанные производителем в инструкции к препарату.

Учитывая вышеизложенное, выбор НПВП с учетом наличия или отсутствия ФР осложнений со стороны ЖКТ и ССС может быть представлен в виде алгоритма (табл. 5).

**Рекомендации по контролю нежелательных явлений при длительном применении нестероидных противовоспалительных препаратов**

Планируя длительное применение НПВП, следует провести тщательное обследование пациента для выявления коморбидной патологии, а также рассмотреть возможность дополнительной коррекции имеющихся ФР.

*Для снижения риска нежелательных явлений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов рекомендуется:*

- Диагностика инфекции *H. pylori* и решение вопроса о проведении курса антихеликобактерной терапии. Тестирование на *H. pylori* и проведение курса антихеликобактерной терапии в случае выявления инфекции показано всем больным, имевшим в анамнезе язвы или эрозии желудка и/или ДПК. Тестирование на *H. pylori* и проведение курса антихеликобактерной терапии в случае выявления инфек-

Таблица 5 Алгоритм назначения НПВП

| Риск осложнений  | ССС  |   |   |
|------------------|--|---|---|
|                  | Низкий                                     | Умеренный и высокий   | Очень высокий*                                  |
| <b>ЖКТ</b>       |  |   |   |
| <b>Низкий</b>    | Любые НПВП                                 | НПВП с наименьшим сердечно-сосудистым риском: напроксен, целекоксиб, низкие дозы ибупрофена ( $\leq 1200$ мг/сут) | По возможности избегать назначения любых НПВП** |
| <b>Умеренный</b> | Неселективные НПВП + ИПН, селективные НПВП | Целекоксиб* или Напроксен* + ИПН  |   |
| <b>Высокий</b>   | Целекоксиб или эторикоксиб + ИПН***        | Целекоксиб* + ИПН***  |   |

*Примечания.* \*Рекомендуемая доза для длительного применения: целекоксиба – 200 мг/сут, напроксена – 500 мг/сут.

\*\**Дополнение 1.* Возможность назначения НПВП у лиц с очень высоким сердечно-сосудистым риском следует обсуждать лишь в тех случаях, когда предполагаемая польза от применения НПВП превышает вероятный вред, связанный с риском развития осложнений со стороны ССС. Решение вопроса о таком назначении лечащий врач принимает при обязательном согласовании с пациентом. НПВП у больных с очень высоким риском осложнений со стороны ССС следует применять в минимальной эффективной дозе кратковременным курсом, достаточным для достижения требуемого клинического эффекта. На сегодняшний день препаратом выбора в этой ситуации следует считать напроксен.

\*\*\**Дополнение 2.* Для длительной профилактики НПВП-гастропатии у больных с коморбидными заболеваниями, получающих различные фармакологические средства, целесообразно использовать ИПН с минимальным риском лекарственных взаимодействий, такой как пантопразол. Для профилактики развития НПВП-энтеропатии может быть использован ребамипид по 100 мг 3 раза в день курсами по 2 мес.

ции также показаны больным, нуждающимся в длительном приеме ИППН, во избежание миграции *H. pylori* и развития хронического активного гастрита тела желудка.

**Для снижения риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы рекомендуется** [224, 225, 284, 285]:

- Соблюдение здорового образа жизни (здоровое питание, регулярная физическая активность).
- Отказ от курения.
- Контроль массы тела, ее снижение при исходном повышении индекса массы тела  $>30$  кг/м<sup>2</sup>.
- Диагностика АГ и дислипидемии, их медикаментозная коррекция для достижения целевого уровня АД (для большинства больных  $<140/90$  мм рт. ст., у больных СД  $<140/85$  мм рт. ст.) и целевого уровня ХС ЛПНП (риск сердечно-сосудистых осложнений: низкий/умеренный – ХС ЛПНП  $>3,0$  ммоль/л, высокий – ХС ЛПНП  $>2,6$  ммоль/л, очень высокий – ХС ЛПНП  $>1,8$  ммоль/л).

Следует принимать во внимание, что использование НПВП может снижать гипотензивный эффект БАБ, иАПФ и БРА, но не БМКК.

При выявлении повышенного риска кардиоваскулярных осложнений (SCORE  $\geq 5\%$ ) или диагностированном заболевании ССС показана консультация кардиолога, в том числе для решения вопроса о необходимом объеме обследования: дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий, определение жесткости сосудистой стенки, эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы, СМАД, нагрузочные тесты, мультиспиральная компьютерная томография сердца и сосудов, коронароангиография, магнитно-резонансная томография сердца, исследование уровня биомаркера ХСН – NT-proBNP, натрийуретического гормона (В-типа) N-концевого пропептида. Вопросы дальнейшего ведения пациентов с высоким/очень высоким сердечно-

сосудистым риском, нуждающихся в регулярном приеме НПВП, должны быть согласованы с кардиологом.

Сочетание НПВП с аспирином и/или клопидогрелем ассоциируется с повышением риска осложнений со стороны ЖКТ. Кроме того, при одновременном приеме ибупрофена, напроксена и НДА возможно снижение антиагрегантного эффекта последнего. При необходимости назначения комбинации НДА и НПВП целесообразно назначении первых за 2 ч до приема НПВП. Следует по возможности минимизировать дозу и длительность приема НПВП в случае проведения двойной антиагрегантной терапии. Если пациенты принимают пероральные антикоагулянты, предпочтительнее назначение цеlexоксига, так как комбинация антикоагулянтов с н-НПВП ассоциируется с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений.

**Для снижения риска нефротоксических осложнений рекомендуется** [286–289]:

- Тщательный контроль АД при наличии АГ. Следует с осторожностью назначать иАПФ/БРА в комбинации с мочегонными из-за повышения риска нефротоксических реакций на фоне приема НПВП.
- Тщательный контроль гликемии при наличии СД 2-го типа.
- Ограничение приема поваренной соли.
- Не допускать развития гиповолемии: регулярный прием не менее 2 л жидкости, особенно в жаркие дни.
- Регулярный контроль СКФ на фоне приема НПВП: расчетные методы по уровню креатинина СКД-ЕР1, Кокрофта–Голта (не следует использовать у пациентов с отеками, связанными с задержкой жидкости, а также у лиц с ожирением из-за неточной оценки функции почек), проба Реберга–Тареева.
- У больных с СКФ  $\leq 60$  мл/мин следует избегать регулярного применения высоких доз НПВП и использования НПВП с длительным периодом полувыведения.

Суммарно рекомендации по контролю НЯ представлены в табл. 6.

Таблица 6 Контроль НЯ при длительном использовании НПВП

| НЯ                  | Диагностика  |  | Мероприятия по снижению риска  |
|---------------------|--|--|--|
|                     | методы диагностики   | кратность  |  |
| НПВП-гастропатия    | ЭГДС<br>Оценка жалоб, признаки желудочно-кишечного кровотечения (стул черного цвета, рвота кофейной гущей, тахикардия, гипотензия и др.) | Каждые 12 мес или по показаниям<br>Каждый визит (не реже 1 раза в 3 мес)   | Профилактический прием ИПП, эрадикация <i>H. pylori</i>  |
| НПВП-энтеропатия    | Уровень гемоглобина<br>ВКЭ   | Каждые 3 мес<br>По показаниям  | Профилактический прием ребамипида  |
| Сердечно-сосудистые | Оценка жалоб, измерение АД   | Через 2–4 нед после начала приема НПВП, затем не реже 1 раза в 3 мес   | Рациональный подбор кардиопротективной терапии (гипотензивной, гиполипидемической, улучшающей сократительную функцию сердца, антиагрегантной/антикоагулянтной) |
|                     | СМАД, ЭКГ  | При наличии АГ: перед назначением НПВП, через 2–4 нед после начала приема НПВП, затем каждые 6 мес или по показаниям |  |
|                     | СМАД, эхокардиография, нагрузочные тесты, NT-proBNP  | При наличии высокого/очень высокого сердечно-сосудистого риска до назначения НПВП, затем по показаниям               |  |

| НЯ              | Диагностика  |  | Мероприятия по снижению риска                               |
|-----------------|--|--|---|
|                 | методы диагностики   | кратность  |   |
| НПВП-нефропатия | СКФ  | Перед назначением НПВП, через 2–4 нед после начала приема НПВП, затем каждый месяц, кратный числу, полученному при делении значения СКФ на 10* | Тщательный контроль АГ, гликемии (при наличии СД 2-го типа) |
|                 | Микроальбуминурия (А2), суточная протеинурия, общий анализ мочи, УЗИ, ультразвуковая доплерография почечных артерий, компьютерная томография почек | При подозрении на наличие патологии почек, по показаниям в режиме динамического наблюдения в период приема НПВП                                |   |

**Примечание.** \* Например, при СКФ = 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> определение СКФ не реже чем 1 раз в 6 мес.

## ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247–65 [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247–65 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265
- Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet*. 2015 Nov 28;386(10009):2145–91. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61340-X. Epub 2015 Aug 28.
- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-4261-6.
- Здравоохранение в России. 2017: Статистический сборник. Москва: Росстат; 2017. 170 с. [Zdravookhranenie v Rossii. 2017: *Statisticheskii sbornik* [Public health in Russia. 2017: Statistical Digest]. Moscow: Rosstat; 2017. 170 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-89476-448-1. <http://www.gks.ru>
- Доступно по ссылке: <https://www.iqvia.com/our-customers/pharmaceutical-manufacturers> [Available from: <https://www.iqvia.com/our-customers/pharmaceutical-manufacturers>].
- Шостак НА, Рябкова АА, Савельев ВС, Малярова ЛН. Желудочно-кишечное кровотечение как осложнение гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Терапевтический архив*. 2003;(5):70–4 [Shostak NA, Ryabkova AA, Savel'ev VS, Malyarova LN. Gastrointestinal bleeding as a complication of gastropathy associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2003;(5):70–4 (In Russ.)].
- Евсеев МА. НПВП-индуцированные гастродуоденальные язвы, осложненные кровотечением. *Русский медицинский журнал*. 2006;(15):1099–107 [Evseev MA. NSAID-induced gastroduodenal ulcer complicated by bleeding. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2006;(15):1099–107 (In Russ.)].
- Гельфанд БР, Проценко ДН, Бабаянц АВ, Каратеев АЕ. Острые кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта: от эпидемиологии до формирования концепции консервативной терапии. *Инфекции в хирургии*. 2013;(4):11–7 [Gel'fand BR, Protsenko DN, Babayants AV, Karateev AE. Severe bleeding from the upper parts of the gastrointestinal tract: from epidemiology to the formation of the concept of conservative therapy. *Infektsii v Khirurgii*. 2013;(4):11–7 (In Russ.)].
- Jafar W, Jafar AJN, Sharma A. Upper gastrointestinal haemorrhage: an update. *Frontline Gastroenterol*. 2016 Jan;7(1):32–40. doi: 10.1136/flgastro-2014-100492. Epub 2014 Oct 10.
- Del Piano M, Bianco MA, Cipolletta L, et al. The «Prometeo» study: online collection of clinical data and outcome of Italian patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Apr;47(4):e33–7. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182617dcc
- Nagasue T, Nakamura S, Kochi S, et al. Time trends of the impact of Helicobacter pylori infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer bleeding in Japanese patients. *Digestion*. 2015;91(1):37–41. doi: 10.1159/000368810. Epub 2015 Jan 20.
- Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821–47. doi: 10.18433/J3VW2F
- Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4–23 [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4–23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
- Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ, Яхно НН и др. Проект Национальных клинических рекомендаций (основные положения) Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению боли «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов» (По результатам совещания группы экспертов, г. Москва, 01.04.2017). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(5):69–75 [Nasonov EL, Ivashkin VT, Yakhno NN, et al. Draft National Clinical Recommendations (main provisions) of the Association of Rheumatologists of Russia, the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society for the Study of Pain «Rational Use of Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs» (Based on the results of a meeting of the expert group, Moscow, April 1, 2017). *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2017;27(5):69–75 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-69-75
- Доступно по ссылке: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/> [Available from: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/>].
- Lee C, Straus WL, Balshaw R, et al. A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2004 Oct 15;51(5):746–54. doi: 10.1002/art.20698
- Chen YF, 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 Apr;12(11): 1-278, iii. doi: 10.3310/hta12110
18. Stam W, Jansen J, Taylor S. Efficacy of etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, non-selective NSAIDs, and acetaminophen in osteoarthritis: a mixed treatment comparison. *Open Rheumatol J.* 2012;6:6-20. doi: 10.2174/1874312901206010006. Epub 2012 Apr 3.
  19. Sieper J, Klopsch 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 Mar;67(3):323-9. Epub 2007 Jul 6.
  20. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD000396. doi: 10.1002/14651858.CD000396.pub3
  21. Puljak L, Marin A, Vrdoljak D, et al. Celecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May 22;5:CD009865. doi: 10.1002/14651858.CD009865.pub2
  22. Fidahic M, Jelicic Kadic A, Radic M, Puljak L. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 9;6:CD012095. doi: 10.1002/14651858.CD012095.pub2
  23. Derry S, Moore RA. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Oct 22;10:CD004233. doi: 10.1002/14651858.CD004233.pub4
  24. Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet.* 2017 Jul 8;390(10090):e21-e33. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31744-0
  25. Combe B, Velicitat P, Garzon N, Bluhmki E. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Inflamm Res.* 2001 Mar;50 Suppl 1:S10-6.
  26. Neighbor ML, Puntillo KA. Intramuscular ketorolac vs oral ibuprofen in emergency department patients with acute pain. *Acad Emerg Med.* 1998 Feb;5(2):118-22. doi: 10.1111/j.1553-2712.1998.tb02595.x
  27. Shrestha M, Morgan DL, Moreden JM, 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 Dec;26(6):682-6. doi: 10.1016/S0196-0644(95)70037-4
  28. Wright JM, Price SD, Watson WA. NSAID use and efficacy in the emergency department: single doses of oral ibuprofen versus intramuscular ketorolac. *Ann Pharmacother.* 1994 Mar;28(3):309-12. doi: 10.1177/106002809402800301
  29. Dougados M, Lustrat 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 Nov 30;59(11):769-73.
  30. Tramer MR, Williams JE, Carroll D, et al. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998;42(1):71-9. doi: 10.1111/j.1399-6576.1998.tb05083.x
  31. Motov S, Yasavolian M, Likourezos A, et al. Comparison of Intravenous Ketorolac at Three Single-Dose Regimens for Treating Acute Pain in the Emergency Department: A Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med.* 2017 Aug;70(2):177-84. doi: 10.1016/j.annemergmed.2016.10.014. Epub 2016 Dec 16.
  32. Fraquelli M, Casazza G, Conte D, Colli A. Non-steroid anti-inflammatory drugs for biliary colic. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Sep 9;9:CD006390. doi: 10.1002/14651858.CD006390.pub2 [Epub ahead of print].
  33. Pathan SA, Mitra B, Cameron PA. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Efficacy of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Opioids, and Paracetamol in the Treatment of Acute Renal Colic. *Eur Urol.* 2018 Apr;73(4):583-95. doi: 10.1016/j.eururo.2017.11.001. Epub 2017 Nov 22.
  34. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for spinal pain: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jul;76(7):1269-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210597. Epub 2017 Feb 2.
  35. Rossi L, Conen D. Intramuscular injections – an outdated form of administration? 6 cases of Staphylococcus aureus sepsis following intramuscular injections. *Schweiz Med Wochenschr.* 1995 Aug 8;125(31-32):1477-82 (In Germ.).
  36. Rotman-Pikielny P, Levy Y, Eyal A, Shoenfeld Y. Pyomyositis or «injectiositis» – Staphylococcus aureus multiple abscesses following intramuscular injections. *Isr Med Assoc J.* 2003 Apr;5(4):295-6.
  37. Frick S, Cerny A. Necrotizing fasciitis due to Streptococcus pneumoniae after intramuscular injection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: report of 2 cases and review. *Clin Infect Dis.* 2001 Sep 1;33(5):740-4. doi: 10.1086/322592 Epub 2001 Aug 6.
  38. Adil M, Amin SS, Arif T. Nicolau's syndrome: A rare but preventable iatrogenic disease. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2017 Oct;25(3):251-3.
  39. Kim SK, Kim TH, Lee KC. Nicolau syndrome after intramuscular injection: 3 cases. *Arch Plast Surg.* 2012 May;39(3):249-52. doi: 10.5999/aps.2012.39.3.249. Epub 2012 May 10.
  40. Luton K, Garcia C, Poletti E, Koester G. Nicolau Syndrome: three cases and review. *Int J Dermatol.* 2006 Nov;45(11):1326-8. doi: 10.1111/j.1365-4632.2006.02674.x
  41. Bjordal J, Klovning A, Ljunggren A, Stordal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain.* 2007 Feb;11(2):125-38. doi: 10.1016/j.ejpain.2006.02.013. Epub 2006 May 8.
  42. 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 Aug;63(8):931-9. doi: 10.1136/ard.2003.020313. Epub 2004 Apr 13.
  43. Daniels SE, Bandy DP, Christensen SE, et al. Evaluation of the dose range of etoricoxib in an acute pain setting using the postoperative dental pain model. *Clin J Pain.* 2011 Jan;27(1):1-8. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181ed0639
  44. DeLemos B, Xiang J, Benson C, et al. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *Am J Ther.* 2011 May;18(3):216-26. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181ceec307
  45. Innes G, Croskerry P, Worthington J, et al. Ketorolac versus acetaminophen-codeine in the emergency department treatment of acute low back pain. *J Emerg Med.* 1998 Jul-Aug;16(4):549-56. doi: 10.1016/S0736-4679(98)00044-4
  46. O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM, et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res.* 2009 Nov-Dec;37(6):1789-802. doi: 10.1177/147323000903700615
  47. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, et al. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016 Jun;24(6):962-72. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.135. Epub 2016 Feb 1.
  48. Кукушкин МЛ. Алгоритмы диагностики и лечения боли в спине. Русский медицинский журнал. 2014;(11):844-8. [Kukushkin ML. Algorithms for diagnosis and treatment of back pain. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2014;(11):844-8 (In Russ.)].
  49. Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet.* 2016 Oct 10. pii: S0140-6736(16)30970-9. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30970-9
  50. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017 Feb 14. doi: 10.7326/M16-2367
  51. Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, et al. Non-steroidal anti-

- inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 10;2:CD012087. doi: 10.1002/14651858.CD012087
52. Malanga G, Wolff E. Evidence-informed management of chronic low back pain with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants, and simple analgesics. *Spine J.* 2008 Jan-Feb;8(1):173-84. doi: 10.1016/j.spinee.2007.10.013
  53. Kuritzky L, Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res.* 2012;5:579-90. doi: 10.2147/JPR.S6775. Epub 2012 Nov 28.
  54. White AP, Arnold PM, Norvell DC, et al. Pharmacologic management of chronic low back pain: synthesis of the evidence. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011 Oct 1;36(21 Suppl):S131-43. doi: 10.1097/BRS.0b013e31822f178f
  55. Barrington JW, Halaszynski TM, Sinatra RS, et al. Perioperative pain management in hip and knee replacement surgery. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2014 Apr;43(4 Suppl):S1-S16.
  56. Elmallah RK, Cherian JJ, Pierce TP, et al. New and Common Perioperative Pain Management Techniques in Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg.* 2016 Feb;29(2):169-78. doi: 10.1055/s-0035-1549027. Epub 2015 Apr 18.
  57. Regan DW, Kashiwagi D, Dougan B, et al. Update in perioperative medicine: practice changing evidence published in 2016. *Hosp Pract (1995).* 2017 Oct;45(4):158-64. doi: 10.1080/21548331.2017.1359060. Epub 2017 Jul 28.
  58. De Oliveira GS Jr, Agarwal D, Benzon HT. Perioperative single dose ketorolac to prevent postoperative pain: a meta-analysis of randomized trials. *Anesth Analg.* 2012 Feb;114(2):424-33. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182334d68. Epub 2011 Sep 29.
  59. Cepeda MS, Carr DB, Miranda N, et al. Comparison of morphine, ketorolac, and their combination for postoperative pain: results from a large, randomized, double-blind trial. *Anesthesiology.* 2005 Dec;103(6):1225-32. doi: 10.1097/00000542-200512000-00018
  60. McDavid C, Maund E, Rice S, et al. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the reduction of morphine-related side effects after major surgery: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2010 Mar;14(17):1-153, iii-iv. doi: 10.3310/hta14170
  61. Vardy J, Agar M. Nonopioid drugs in the treatment of cancer pain. *J Clin Oncol.* 2014 Jun 1;32(16):1677-90. doi: 10.1200/JCO.2013.52.8356. Epub 2014 May 5.
  62. Rodriguez MJ, 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 Jul;104(1-2):103-10. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00470-0
  63. Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. A randomised controlled study on the use of anti-inflammatory drugs in patients with cancer pain on morphine therapy: effects on dose-escalation and a pharmacoeconomic analysis. *Eur J Cancer.* 2002 Jul;38(10):1358-63. doi: 10.1016/S0959-8049(02)00102-8
  64. Pannuti F, Robustelli della Cuna G, Ventaffrida V, et al. A double-blind evaluation of the analgesic efficacy and toxicity of oral ketorolac and diclofenac in cancer pain. The TD/10 recordati Protocol Study Group. *Tumori.* 1999 Mar-Apr;85(2):96-100.
  65. Liu Z, Xu Y, Liu ZL, et al. Combined application of diclofenac and celecoxib with an opioid yields superior efficacy in metastatic bone cancer pain: a randomized controlled trial. *Int J Clin Oncol.* 2017 Oct;22(5):980-5. doi: 10.1007/s10147-017-1133-y. Epub 2017 May 8.
  66. Gaertner J, Stamer UM, Remi C, et al. Metamizole/dipyrone for the relief of cancer pain: A systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. *Palliat Med.* 2017 Jan;31(1):26-34. doi: 10.1177/0269216316655746. Epub 2016 Jul 20.
  67. McNicol E, Strassels SA, Goudas L, et al. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1):CD005180. doi: 10.1002/14651858.CD005180
  68. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jul 12;7:CD012638. doi: 10.1002/14651858.CD012638.pub2
  69. Reid J, Hughes CM, Murray LJ, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of cancer cachexia: a systematic review. *Palliat Med.* 2013 Apr;27(4):295-303. doi: 10.1177/0269216312441382. Epub 2012 Mar 26.
  70. Luyten FP, Geusens P, Malaise M, et al. A prospective randomised multicentre study comparing continuous and intermittent treatment with celecoxib in patients with osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jan;66(1):99-106. doi: 10.1136/ard.2006.052308. Epub 2006 Jun 30.
  71. Strand V, Simon LS, Dougados M, et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. *J Rheumatol.* 2011 Dec;38(12):2625-34. doi: 10.3899/jrheum.110636. Epub 2011 Nov 1.
  72. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb;45(4 Suppl):S3-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010. Epub 2015 Dec 2.
  73. Qaseem A, Harris RP, Forcica MA, et al. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017 Jan 3;166(1):58-68. doi: 10.7326/M16-0570. Epub 2016 Nov 1.
  74. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707. Epub 2016 Jul 25.
  75. Van Durme CM, Wechalekar MD, Buchbinder R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 16;(9):CD010120. doi: 10.1002/14651858.CD010120.pub2
  76. Schumacher H, Boice J, Dahikh D, et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ.* 2002;324:1488-92. doi: 10.1136/bmj.324.7352.1488
  77. Zhang S, Zhang Y, Liu P, et al. Efficacy and safety of etoricoxib compared with NSAIDs in acute gout: a systematic review and a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2016 Jan;35(1):151-8. doi: 10.1007/s10067-015-2991-1. Epub 2015 Jun 24.
  78. Becker MA, Fitz-Patrick D, Choi HK, et al. An open-label, 6-month study of allopurinol safety in gout: The LASSO study. *Semin Arthritis Rheum.* 2015 Oct;45(2):174-83. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.005. Epub 2015 May 21.
  79. Blachier M, Canoui-Poitrine F, Dougados M, et al. Factors associated with radiographic lesions in early axial spondyloarthritis. Results from the DESIR cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Sep;52(9):1686-93. doi: 10.1093/rheumatology/ket207. Epub 2013 Jun 13.
  80. Poddubnyy D, van der Heijde D. Therapeutic controversies in spondyloarthritis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012 Aug;38(3):601-11. doi: 10.1016/j.rdc.2012.08.005. Epub 2012 Sep 15.
  81. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 17;(7):CD010952. doi: 10.1002/14651858.CD010952.pub2
  82. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13.
  83. Wanders A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1756-65. doi: 10.1002/art.21054
  84. Rannou F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb;45(4 Suppl):S18-21. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.007.

- Epub 2015 Dec 2.
85. Altman R, Barthel H. Topical therapies for osteoarthritis. *Drugs*. 2011 Jul 9;71(10):1259-79. doi: 10.2165/11592550-000000000-00000
  86. Kneer W, Rother I, Rother M, et al. A multiple-dose, open-label, safety, compliance, and usage evaluation study of epicutaneously applied Diractin (ketoprofen in Transfersome) in joint/musculoskeletal pain or soft tissue inflammation. *Curr Drug Saf*. 2009 Jan;4(1):5-10. doi: 10.2174/157488609787354468
  87. Mazieres B, Rouanet S, Velicy J, et al. Topical ketoprofen patch (100 mg) for the treatment of ankle sprain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Sports Med*. 2005 Apr; 33(4):515-23. doi: 10.1177/0363546504268135 Epub 2005 Feb 8.
  88. Baraf HS, Gloth FM, Barthel HR, et al. Safety and efficacy of topical diclofenac sodium gel for knee osteoarthritis in elderly and younger patients: pooled data from three randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre trials. *Drugs Aging*. 2011 Jan 1;28(1):27-40. doi: 10.2165/11584880-000000000-00000
  89. Derry S, Moore RA, Gaskell H, et al. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 11;(6):CD007402. doi: 10.1002/14651858.CD007402.pub3
  90. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015 Feb 20;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
  91. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, et al. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018 Feb;154(3):500-14. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.049. Epub 2017 Dec 6.
  92. Sostres C, Gargallo CJ, Lanás A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S3. doi: 10.1186/ar4175. Epub 2013 Jul 24.
  93. Otani K, Tanigawa T, Watanabe T, et al. Microbiota Plays a Key Role in Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Intestinal Damage. *Digestion*. 2017;95(1):22-8. doi: 10.1159/000452356. Epub 2017 Jan 5.
  94. Lain L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs – nice or necessary? *Rev Gastroenterol Disord*. 2004;4 Suppl 4:S33-41.
  95. Fries JF, Murtagh KN, Bennett M, et al. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Aug;50(8):2433-40. doi: 10.1002/art.20440
  96. Brooks J, Warburton R, Beales IL. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013 Sep;4(5):206-22. doi: 10.1177/2040622313492188
  97. Scheiman J. NSAID-induced Gastrointestinal Injury: A Focused Update for Clinicians. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Jan;50(1):5-10. doi: 10.1097/MCG.0000000000000432
  98. Maiden L, Thjodleifsson B, Seigal A, et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Sep;5(9):1040-5. doi: 10.1016/j.cgh.2007.04.031 Epub 2007 Jul 10.
  99. Adebayo D, Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? *Postgrad Med J*. 2006 Mar;82(965):186-91. doi: 10.1136/pgmj.2005.039586
  100. Taki M, Oshima T, Tozawa K, et al. Analysis of risk factors for colonic diverticular bleeding and recurrence. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Sep;96(38):e8090. doi: 10.1097/MD.00000000000008090
  101. Nagata N, Niikura R, Yamada A, et al. Acute Middle Gastrointestinal Bleeding Risk Associated with NSAIDs, Antithrombotic Drugs, and PPIs: A Multicenter Case-Control Study. *PLoS One*. 2016 Mar 15;11(3):e0151332. doi: 10.1371/journal.pone.0151332. eCollection 2016.
  102. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, et al. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 May 15;25(10):1211-22. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03312.x
  103. Hawkey CJ, Ell C, Simon B, et al. Less small-bowel injury with lumiracoxib compared with naproxen plus omeprazole. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 May;6(5):536-44. doi: 10.1016/j.cgh.2007.12.023. Epub 2008 Jan 31.
  104. Stein J, Connor S, Virgin G, et al. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World J Gastroenterol*. 2016 Sep 21;22(35):7908-25. doi: 10.3748/wjg.v22.i35.7908
  105. Sands G, Shell B, Zhang R. Adverse events in patients with blood loss: a pooled analysis of 51 clinical studies from the celecoxib clinical trial database. *Open Rheumatol J*. 2012;6:44-9. doi: 10.2174/1874312901206010044. Epub 2012 May 11.
  106. Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin*. 2011 Jul;27(7):1359-66. doi: 10.1185/03007995.2011.581274. Epub 2011 May 12.
  107. Lanás A. A review of the gastrointestinal safety data – a gastroenterologist's perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 May;49 Suppl 2:ii3-10. doi: 10.1093/rheumatology/keq058
  108. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Неязвенная диспепсия, ассоциированная с приемом НПВП: возможность применения антацидных препаратов. *Научно-практическая ревматология*. 2003;41(2):28-30 [Karateev AE, Nasonov EL. Non-ulcer dyspepsia associated with NSAID intake: possibility of antacid drugs application. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(2):28-30 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2003-765
  109. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Feb;4(2):196-202. doi: 10.1016/S1542-3565(05)00980-8
  110. Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, Kolios G. Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Oct;65(10):963-70. doi: 10.1007/s00228-009-0719-3. Epub 2009 Aug 27.
  111. Kvasnovsky CL, Aujla U, Bjarnason I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Mar;50(3):255-63. doi: 10.3109/00365521.2014.966753. Epub 2014 Oct 14.
  112. Hensley A, Beales IL. Use of Cyclo-Oxygenase Inhibitors Is Not Associated with Clinical Relapse in Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2015 Sep 7;8(3):512-24. doi: 10.3390/ph8030512
  113. Насонов ЕЛ. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой. *Клиническая фармакология и терапия*. 2003;12(1):64-9 [Nasonov EL. Analgesic therapy in rheumatology: a journey between Scylla and Charybdis. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2003;12(1):64-9 (In Russ.)].
  114. Mitchell JA, Kirkby NS. Eicosanoids, prostacyclin and cyclooxygenase in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol*. 2018 Feb 21. doi: 10.1111/bph.14167 [Epub ahead of print].
  115. Harris RC, Breyer MD. Update on Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Mar;1(2):236-45. doi: 10.2215/CJN.00890805. Epub 2006 Feb 1.
  116. Cheng HF, Harris RC. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension. *Hypertension*. 2004 Mar;43(3):525-30. doi: 10.1161/01.HYP.0000116221.27079.ea Epub 2004 Jan 19.
  117. Singh G, Miller JD, Lee FH, 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.
  118. Harley C, Wagner S. The prevalence of cardiovascular risk factors in patients prescribing anti-inflammatory drugs; data from man-

- aged care. *Clin Ther.* 2003;25:139-49. doi: 10.1016/S0149-2918(03)90017-8
119. Curhan G, Willet W, Rosner B, Stampfer M. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger woman. *Arch Intern Med.* 2002;162:2204-8. doi: 10.1001/archinte.162.19.2204
  120. Forman J, Stampfer M, Curhan G. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension.* 2005 Sep;46(3):500-7. doi: 10.1161/01.HYP.0000177437.07240.70. Epub 2005 Aug 15.
  121. Solomon D, Schneeweiss S, Levin R, Avorn J. Relationship between COX-2 specific inhibitors and hypertension. *Hypertension.* 2004;44:140-5. doi: 10.1161/01.HYP.0000136134.31846.83
  122. 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. doi: 10.1001/jama.284.10.1247
  123. 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. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.054
  124. 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;368(9549):1771-81. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69666-9
  125. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med.* 2016 Dec 29;375(26):2519-29. doi: 10.1056/NEJMoa1611593. Epub 2016 Nov 13.
  126. Aw T, Haas S, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med.* 2005;165(5):490-6. doi: 10.1001/archinte.165.5.i0i50013
  127. Chan C, Reid C, Aw T, et al. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens.* 2009;27(12):2332-41. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283310dc9
  128. 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. doi: 10.1136/bmj.281.6242.702
  129. 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. doi: 10.1097/00004872-199508000-00014
  130. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(86)91271-7
  131. 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.
  132. Cinquegrani M, Liang C. Antihypertensive effects of pinacidil in patients with and without indomethacin pretreatment. *Clin Exp Hypertension.* 1988;10:411-31. doi: 10.3109/10641968809033901
  133. Hardy B, Bartle W, Myers M, et al. Effects of indomethacin on the pharmacokinetics of felodipine. *Br J Clin Pharmacol.* 1988;26:557-67. doi: 10.1111/j.1365-2125.1988.tb05295.x
  134. 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. doi: 10.1001/archinte.1995.00430100075009
  135. Klassen D, Goadfriend T, Schuma A, et al. Assessment of Blood pressure during treatment with naproxen of ibuprofen in hypertensive patients treated with hydrochlorothiazide. *J Clin Pharmacol.* 1993;33(10): 971-8. doi: 10.1002/j.1552-4604.1993.tb01932.x
  136. Johnson D, Hisel T, Phillips B. Effect of cyclooxygenase-2 inhibitors on blood pressure. *Ann Pharmacother.* 2003;37:442-6. doi: 10.1345/aph.1C277
  137. 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. doi: 10.1097/00045391-200103000-00003
  138. 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. doi: 10.1016/S0002-9149(02)02661-9
  139. 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. doi: 10.1177/0091270002042009005
  140. Pavlicevic I, Kuzmanic M, Rumboldt M, Rumboldt Z. Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial. *Can J Clin Pharmacol.* 2008 Fall;15(3): e372-82. Epub 2008 Oct 24.
  141. Aljadhey H, Tu W, Hansen RA, et al. Comparative effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on blood pressure in patients with hypertension. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012 Oct 24;12:93. doi: 10.1186/1471-2261-12-93
  142. Villa J, Cano A, Franco D, et al. Clinical relevance of drug interactions between nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and antihypertensives. *Aten Primaria.* 2014 Nov;46(9):464-74 (In Span.). doi: 10.1016/j.aprim.2013.11.010. Epub 2014 Mar 22.
  143. Elliott WJ. Do the blood pressure effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs influence cardiovascular morbidity and mortality? *Curr Hypertens Rep.* 2010 Aug;12(4):258-66. doi: 10.1007/s11906-010-0120-8
  144. White WB, West CR, Borer JS, et al. Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol.* 2007 Jan 1;99(1):91-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.07.069. Epub 2006 Nov 10.
  145. Cheng Y, Austin SC, Rocca B, et al. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2. *Science.* 2002 Apr 19;296(5567):539-41. doi: 10.1126/science.1068711
  146. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges an opportunities. *J Clin Invest.* 2006 Jan;116(1):4-15. doi: 10.1172/JCI27291
  147. Schaeverbeke 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 Sep;35 Suppl 1:41-6. doi: 10.1016/S0755-4982(06)74939-9
  148. Laine L, White WB, Rostom A, Hochberg M. COX-2 Selective Inhibitors in the Treatment of Osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2008 Dec;38(3):165-87. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.10.004. Epub 2008 Jan 4.
  149. Vonkeman HE, Brouwers JR, van de Laar MA. Understanding the NSAID related risk of vascular events. *BMJ.* 2006 Apr 15;332(7546):895-8. doi: 10.1136/bmj.332.7546.895
  150. Fosbol EL, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. *Expert Opin Drug Saf.* 2010 Nov;9(6):893-903. doi: 10.1517/14740338.2010.501331
  151. Boulakh L, Gislason GH. Treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients after myocardial infarction – a systematic review. *Expert Opin Pharmacother.* 2016 Jul;17(10): 1387-94. doi: 10.1080/14656566.2016.1186648. Epub 2016 May 23.
  152. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, 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 Jun 27;113(25): 2906-13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.616219. Epub 2006 Jun 19.
  153. Schjerning Olsen AM, Gislason GH, McGettigan P, et al.

- Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. *JAMA*. 2015 Feb 24;313(8):805-14. doi: 10.1001/jama.2015.0809
154. Richman IB, Owens DK. Aspirin for Primary Prevention. *Med Clin North Am*. 2017 Jul;101(4):713-24. doi: 10.1016/j.mcna.2017.03.004
  155. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effect of aspirin. *N Engl J Med*. 2001 Dec 20;345(25):1809-17. doi: 10.1056/NEJMoa003199
  156. Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Apr 19;45(8):1295-301. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.045
  157. Van Solingen RM, Rosenstein ED, Mihailescu G, et al. Comparison of the effects of ketoprofen on platelet function in the presence and absence of aspirin. *Am J Med*. 2001 Sep;111(4):285-9. doi: 10.1016/S0002-9343(01)00838-5
  158. Wilner KD, Rushing M, Walden C, et al. Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2002 Sep;42(9):1027-30. doi: 10.1177/0091270002042009010
  159. 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 Jul;44(7):777-84. doi: 10.1177/0091270004266623
  160. MacDonald T, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet*. 2003;361:573-4. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12509-3
  161. Garcia Rodriguez LA, Varas-Lorenzo C, Maguire A, Gonzalez-Perez A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *Circulation*. 2004 Jun 22;109(24):3000-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000132491.96623.04. Epub 2004 Jun 14.
  162. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, et al. Inhibition of clinical benefit of aspirin on first myocardial infarction by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Circulation*. 2003 Sep 9;108(10):1191-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000087593.07533.9B Epub 2003 Aug 25.
  163. 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 Aug;32(8):1589-93.
  164. Curtis JP, Wang Y, Portnay EL, et al. Aspirin, ibuprofen, and mortality after myocardial infarction. *BMJ*. 2003 Dec 6;327(7427):1322-3. doi: 10.1136/bmj.327.7427.1322
  165. Patel TN, Goldberg KC. Use of aspirin and ibuprofen compared with aspirin alone and the risk of myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2004 Apr 26;164(8):852-6. doi: 10.1001/archinte.164.8.852
  166. 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 abst).
  167. Ungprasert P, Srivali N, Thongprayoon C. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Risk of Incident Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clin Cardiol*. 2016 Feb;39(2):111-8. doi: 10.1002/clc.22502. Epub 2015 Dec 31.
  168. Scott PA, Kingsley GH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2008 Nov;10(11):1102-7. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.013. Epub 2008 Aug 29.
  169. Girouard C, Gregoire JP, Poirier P, Moisan J. Effect of contraindicated drugs for heart failure on hospitalization among seniors with heart failure: A nested case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Mar;96(9):e6239. doi: 10.1097/MD.0000000000006239
  170. 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 Jun 11;330(7504):1370. doi: 10.1136/bmj.330.7504.1370
  171. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalisation for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 May;44(5):677-80. doi: 10.1093/rheumatology/keh610. Epub 2005 Mar 22.
  172. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, 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 May 29;363(9423):1751-6. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16299-5
  173. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016 Sep 28;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857
  174. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a trigger of clinical heart failure. *Epidemiology*. 2003 Mar;14(2):240-6. doi: 10.1097/01.EDE.0000034633.74133.C3
  175. Bäck M, Yin L, Ingelsson E. Cyclooxygenase-2 inhibitors and cardiovascular risk in a nation-wide cohort study after the withdrawal of rofecoxib. *Eur Heart J*. 2012 Aug;33(15):1928-33. doi: 10.1093/eurheartj/ehr421. Epub 2011 Nov 21.
  176. Liu G, Yan YP, Zheng X, et al. Meta-analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014 Nov 15;114(10):1523-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.08.015. Epub 2014 Aug 27.
  177. Schmidt M, Christiansen CF, Mehnert F, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study. *BMJ*. 2011 Jul 4;343:d3450. doi: 10.1136/bmj.d3450
  178. Chuang SY, Hsu PF, Lin F, et al. Association between Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Atrial Fibrillation among a Middle-aged Population: A Nationwide Population-based Cohort. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Mar 20. doi: 10.1111/bcp.13558 [Epub ahead of print].
  179. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2009 Nov;8(6):669-81. doi: 10.1517/14740330903311023
  180. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017 Aug 1;18(1):256. doi: 10.1186/s12882-017-0673-8
  181. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis*. 2005 Mar;45(3):531-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.12.005
  182. Nawaz FA, Larsen CP, Troxell ML. Membranous nephropathy and nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Am J Kidney Dis*. 2013 Nov;62(5):1012-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.045. Epub 2013 Jun 14.
  183. Lipworth L, Abdel-Kader K, Morse J, et al. High prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug use among acute kidney injury survivors in the southern community cohort study. *BMC Nephrol*. 2016 Nov 24;17(1):189. doi: 10.1186/s12882-016-0411-7
  184. Hsu CC, Wang H, Hsu YH, et al. Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Chronic Kidney Disease in Subjects With Hypertension: Nationwide Longitudinal Cohort Study. *Hypertension*. 2015 Sep;66(3):524-33. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05105. Epub 2015 Jul 13.
  185. Möller B, Pruijm M, Adler S, et al. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec 19. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204078 [Epub ahead of print].
  186. Nderitu P, Doos L, Jones PW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract*. 2013 Jun;30(3):247-55. doi: 10.1093/fampra/cms086. Epub 2013 Jan 8.

187. Souter A. Controversies in the perioperative use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Anesth Analg*. 1994 Dec;79(6):1178-90. doi: 10.1213/00000539-199412000-00025
188. Strom BL, Berlin JA, Kinman JL, et al. Parenteral ketorolac and the risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study. *JAMA*. 1996 Feb 7;275(5):376-82. doi: 10.1001/jama.1996.03530290046036
189. Weber EW, Slappendel R, Durieux ME, et al. COX 2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and perioperative blood loss in hip surgery. A randomized comparison of indomethacin and meloxicam. *Eur J Anaesthesiol*. 2003 Dec;20(12):963-6. doi: 10.1097/00003643-200312000-00005
190. Bricker SR, Savage ME, Hanning CD. 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 Nov;4(6):429-34.
191. Wierod FS, Frandsen NJ, Jacobsen JD, et al. Risk of haemorrhage from transurethral prostatectomy in acetylsalicylic acid and NSAID-treated patients. *Scand J Urol Nephrol*. 1998 Apr;32(2):120-2. doi: 10.1080/003655998750014495
192. Nikanne E, Kokki H, Salo J, Linna TJ. Celecoxib and ketoprofen for pain management during tonsillectomy: a placebo-controlled clinical trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Feb;132(2):287-94. doi: 10.1016/j.otohns.2004.09.005
193. Moiniche S, Romsing J, Dahl JB, Tramr MR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: A quantitative systematic review. *Anesth Analg*. 2003 Jan;96(1):68-77. doi: 10.1213/00000539-200301000-00015
194. Forrest JB, Camu F, Greer IA, et al. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain re-lief after major surgery. *Br J Anaesth*. 2002 Feb;88(2):227-33. doi: 10.1093/bja/88.2.227
195. Deutsch D, Boustiere C, Ferrari E, et al. Direct oral anticoagulants and digestive bleeding: therapeutic management and preventive measures. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017 Jun;10(6):495-505. doi: 10.1177/1756283X17702092. Epub 2017 Apr 17.
196. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol*. 2017 Mar 21;23(11):1954-63. doi: 10.3748/wjg.v23.i11.1954
197. Мороз ЕВ, Каратеев АЕ, Крюков ЕВ, Чернецов ВА. Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):675-84 [Moroz EV, Karateev AE, Kryukov EV, Chernetsov VA. Gastrointestinal bleeding with the use of new oral anticoagulants: epidemiology, risk factors, treatment, and prevention. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):675-684 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-675-684
198. Elia N, Lysakowski C, Tramer MR. 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 Dec;103(6):1296-304. doi: 10.1097/00000542-200512000-00025
199. Unzueta A, Vargas HE. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2013 Nov;17(4):643-56. ix. doi: 10.1016/j.cld.2013.07.009. Epub 2013 Sep 4.
200. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol*. 2010 Dec 7;16(45):5651-61. doi: 10.3748/wjg.v16.i45.5651
201. Laine L, Goldkind L, Curtis SP, et al. How common is diclofenac-associated liver injury? Analysis of 17,289 arthritis patients in a long-term prospective clinical trial. *Am J Gastroenterol*. 2009 Feb;104(2):356-62. doi: 10.1038/ajg.2008.149. Epub 2009 Jan 27.
202. Sanchez-Matienzo D, Arana A, Castellsague J, Perez-Gutthann S. Hepatic disorders in patient treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: A case/noncase analysis of spontaneous reports. *Clin Ther*. 2006 Aug;28(8):1123-32. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.08.014
203. 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 Jul 5;327(7405):18-22. doi: 10.1136/bmj.327.7405.18
204. Donati M, Conforti A, Lenti MC, et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Jul;82(1):238-48. doi: 10.1111/bcp.12938. Epub 2016 Apr 27.
205. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study. *Drug Saf*. 2013 Feb;36(2):135-44. doi: 10.1007/s40264-012-0013-7
206. Каратеев АЕ. Российский опыт применения нimesулида: обзор клинических испытаний. *Consilium medicum*. 2011;13(9):89-95 [Karateev AE. Russian experience of nimesulide: review of clinical trials. *Consilium medicum*. 2011;13(9):89-95 (In Russ.)].
207. Каратеев АЕ, Журавлева МВ. Анализ спонтанных сообщений российских врачей о неблагоприятных реакциях, возникших на фоне приема нimesулида: гепатотоксические осложнения очень редки. Эффективная фармакотерапия. 2015;(8):4-12 [Karateev AE, Zhuravleva MV. Analysis of spontaneous Russian doctors about the adverse reactions that occurred in patients receiving nimesulide: hepatotoxic complications are very rare. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2015;(8):4-12 (In Russ.)].
208. Andres E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2008 Jan;15(1):15-21. doi: 10.1097/MOH.0b013e3282f15fb9
209. Hamerschlak N, Cavalcanti AB. Neutropenia, agranulocytosis and dipyrone. *Sao Paulo Med J*. 2005 Sep 1;123(5):247-9. doi: 10.1590/S1516-31802005000500009 Epub 2005 Dec 8.
210. Mourad AA, Bahna S. Hypersensitivities to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014 Sep;10(9):1263-8. doi: 10.1586/1744666X.2014.946905. Epub 2014 Aug 4.
211. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013 Oct;68(10):1219-32. doi: 10.1111/all.12260. Epub 2013 Oct 5.
212. White AA, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: update on pathogenesis and desensitization. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012 Dec;33(6):588-94. doi: 10.1055/s-0032-1325618. Epub 2012 Oct 9.
213. Simon RA. Adverse respiratory reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004 Jan;4(1):17-24. doi: 10.1007/s11882-004-0037-x
214. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S2. doi: 10.1186/ar4174. Epub 2013 Jul 24.
215. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.
216. Chinese Rheumatism Data Center; Chinese Systemic Lupus Erythematosus Treatment and Research Group. Recommendation for the prevention and treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal ulcers and its complications. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2017 Jan 1;56(1):81-5. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.01.021
217. Burmester G, Lanasa A, Biasucci L, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):818-22. doi: 10.1136/ard.2010.128660. Epub 2010 Sep 10.
218. 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 Oct;59(10):1210-7. doi: 10.1111/j.1368-5031.2005.00660.x
219. Lanas A, Tornero J, Zamorano JL. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study. *Ann Rheum Dis.* 2010 Aug;69(8):1453-8. doi: 10.1136/ard.2009.123166. Epub 2010 May 24.
220. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report Gut. 2017 Jan;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288. Epub 2016 Oct 5.
221. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07273-2
222. Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Benito R, et al. Peptic Ulcer Bleeding Risk. The Role of *Helicobacter Pylori* Infection in NSAID/Low-Dose Aspirin Users. *Am J Gastroenterol.* 2015 May;110(5):684-9. doi: 10.1038/ajg.2015.98. Epub 2015 Apr 21.
223. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003 Jun;24(11):987-1003. doi: 10.1016/S0195-668X(03)00114-3
224. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol.* 2016 Jul;23(11):NP1-NP96. doi: 10.1177/2047487316653709. Epub 2016 Jun 27.
225. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):17-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775. Epub 2016 Oct 3.
226. Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther.* 2013 Jan 8;15(1):R6. doi: 10.1186/ar4134
227. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet.* 2010 Jul 17;376(9736):173-9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60673-3. Epub 2010 Jun 16.
228. Chan FKL, Ching JYL, Tse YK, et al. Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. *Lancet.* 2017 Jun 17;389(10087):2375-82. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30981-9. Epub 2017 Apr 11.
229. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000
230. Feng X, Tian M, Zhang W, Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One.* 2018 Jan 10;13(1):e0190798. doi: 10.1371/journal.pone.0190798. eCollection 2018.
231. Laine L, Curtis SP, Cryer B, et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of 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.* 2007 Feb 10;369(9560):465-73. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60234-7
232. Laine L, Curtis SP, Langman M, et al. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology.* 2008 Nov;135(5):1517-25. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.067. Epub 2008 Aug 3.
233. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med.* 1999;107:48-54. doi: 10.1016/S0002-9343(99)00367-8
234. Yang M, Wang HT, Zhao M, et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine (Baltimore).* 2015 Oct;94(40):e1592. doi: 10.1097/MD.0000000000001592
235. Singh G, Lanes S, Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med.* 2004 Jul 15;117(2):100-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.03.012
236. Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013 Apr;22(4):365-75. doi: 10.1002/pds.3385
237. 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. doi: 10.2165/00003495-200161090-00012
238. Каратеев АЕ, Цурган АВ. Ацеклофенак: опыт российских исследований. Современная ревматология. 2017;11(4):89-94 [Karateev AE, Tsurgan AV. Aceclofenac: the experience of Russian studies. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2017;11(4):89-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-4-89-94
239. Walker C, Biasucci LM. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs revisited. *Postgrad Med.* 2018 Jan;130(1):55-71. doi: 10.1080/00325481.2018.1412799. Epub 2017 Dec 15.
240. Tacconelli S, Bruno A, Grande R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular safety – translating pharmacological data into clinical readouts. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Jul;16(7):791-807. doi: 10.1080/14740338.2017.1338272. Epub 2017 Jun 8.
241. Antman EM. Evaluating the Cardiovascular Safety of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Circulation.* 2017 May 23;135(21):2062-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027288
242. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011 Jan 11;342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086
243. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Safety.* 2013;22:559-70. doi.org/10.1002/pds.3437
244. Eisner F, Hermann D, Bajaeifer K, et al. Gastric Ulcer Complications after the Introduction of Proton Pump Inhibitors into Clinical Routine: 20-Year Experience. *Visc Med.* 2017 Jun;33(3):221-6. doi: 10.1159/000475450. Epub 2017 Jun 16.
245. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology.* 2017 Mar;152(4):706-15. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.031
246. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver.* 2017 Jan 15;11(1):27-37. doi: 10.5009/gnl15502
247. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med.* 2016 Nov 9;14(1):179. doi: 10.1186/s12916-016-0718-z
248. Gargallo CJ, Sostres C, Lanas A. Prevention and Treatment of NSAID Gastropathy. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2014 Dec;12(4):398-413. doi: 10.1007/s11938-014-0029-4

249. Scheiman JM. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Res Ther.* 2013;15 Suppl 3:S5. doi: 10.1186/ar4177. Epub 2013 Jul 24.
250. Yang M, He M, Zhao M, et al. Proton pump inhibitors for preventing non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastrointestinal toxicity: a systematic review. *Curr Med Res Opin.* 2017 Jun;33(6):973-80. doi: 10.1080/03007995.2017.1281110. Epub 2017 Jan 25.
251. Spiegel BM, Farid M, Dulai GS, et al. Comparing rates of dyspepsia with Coxibs vs NSAID+PPI: a meta-analysis. *Am J Med.* 2006 May;119(5):448.e27-36. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.11.020
252. Каратеев АЕ. Шесть ножей в спину ингибиторам протонной помпы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):332-40 [Karateev AE. Six stabs in the back of proton pump inhibitors. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(3):332-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1509
253. Maes ML, Fixen DR, Linnebur SA. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf.* 2017 Sep;8(9):273-97. doi: 10.1177/2042098617715381. Epub 2017 Jun 29.
254. Malferteiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Dec;14(12):697-710. doi: 10.1038/nrgastro.2017.117. Epub 2017 Sep 20.
255. Wędemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf.* 2014 Apr;37(4):201-11. doi: 10.1007/s40264-014-0144-0
256. Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(1):65-74. doi: 10.1038/clpt.2010.219
257. Zvyaga T, Chang SY, Chen C, et al. Evaluation of six proton pump inhibitors as inhibitors of various human cytochromes P450: focus on cytochrome P450 2C19. *Drug Metab Dispos.* 2012 Sep;40(9):1698-711. doi: 10.1124/dmd.112.045575. Epub 2012 May 30.
258. Ohbuchi M, Noguchi K, Kawamura A, Usui T. Different effects of proton pump inhibitors and famotidine on the clopidogrel metabolic activation by recombinant CYP2B6, CYP2C19 and CYP3A4. *Xenobiotica.* 2012 Jul;42(7):633-40. doi: 10.3109/00498254.2011.653655. Epub 2012 Feb 7.
259. Neubauer H, Engelhardt A, Krüger JC, et al. Pantoprazole does not influence the antiplatelet effect of clopidogrel – a whole blood aggregometry study after coronary stenting. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010 Jul;56(1):91-7. doi: 10.1097/FJC.0b013e3181e19739
260. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA.* 2009;301(9):937-44. doi: 10.1001/jama.2009.261
261. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ.* 2009;180(7):713-8. doi: 10.1503/cmaj.082001
262. Johnson DA, Chilton R, Liker HR. Proton-pump inhibitors in patients requiring antiplatelet therapy: new FDA labeling. *Postgrad Med.* 2014 May;126(3):239-45. doi: 10.3810/pgm.2014.05.2772
263. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al. Prevention of ulcer by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs or COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol.* 2006 Apr;101(4):701-10. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00499.x Epub 2006 Feb 22.
264. Chan FK, Wong VW, Suen BY, 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 May 12;369(9573):1621-6. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60749-1
265. Tang CL, Ye F, Liu W, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection reduces the incidence of peptic ulcer disease in patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Helicobacter.* 2012;17:286-96. doi: 10.1111/j.1523-5378.2012.00942.x
266. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Лапина ТЛ и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(4):4-21 [Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of the literature and the resolution of the Expert Council of the Russian Gastroenterological Association on May 19, 2017). *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii.* 2017;27(4):4-21 (In Russ.)].
267. Tai FWD, McAlindon ME. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018 May;34(3):175-82. doi: 10.1097/MOG.0000000000000427
268. Washio E, Esaki M, Maehata Y, et al. Proton Pump Inhibitors Increase Incidence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Bowel Injury: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 Jun;14(6):809-15.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2015.10.022. Epub 2015 Oct 30.
269. Syer SD, Blackler RW, Martin R, et al. NSAID enteropathy and bacteria: a complicated relationship. *J Gastroenterol.* 2015 Apr;50(4):387-93. doi: 10.1007/s00535-014-1032-1. Epub 2015 Jan 10.
270. Lee JH, Lee YC, Jeon SW, et al. Guidelines of prevention and treatment for NSAID-related peptic ulcers. *Korean J Gastroenterol.* 2009;54:309-17. doi: 10.4166/kjg.2009.54.5.309
271. Iijima K, Ichikawa T, Okada S, et al. Rebamipide, a cytoprotective drug, increases gastric mucus secretion in human: evaluations with endoscopic gastrin test. *Dig Dis Sci.* 2009;54:1500-7. doi: 10.1007/s10620-008-0507-4
272. Мороз ЕВ, Каратеев АЕ. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна. Современная ревматология. 2016;10(4):97-105 [Moroz EV, Karateev AE. Rebamipide: Effective drug prevention of NSAID enteropathy is possible. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(4):97-105 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-97-105
273. Jaafar MH, Safi SZ, Tan MP, et al. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2017 Dec 1. doi: 10.1007/s10620-017-4871-9 [Epub ahead of print].
274. Hasegawa M, Horiki N, Tanaka K, et al. The efficacy of rebamipide add-on therapy in arthritic patients with COX-2 selective inhibitor-related gastrointestinal events: a prospective, randomized, open-label blinded-endpoint pilot study by the GLORIA study group. *Mod Rheumatol.* 2013 Nov;23(6):1172-8. doi: 10.1007/s10165-012-0819-2. Epub 2013 Jan 10.
275. Park SH, Cho CS, Lee OY, et al. Comparison of Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Complications by Rebamipide and Misoprostol: A Randomized, Multicenter, Controlled Trial-STORM STUDY. *J Clin Biochem Nutr.* 2007 Mar;40(2):148-55. doi: 10.3164/jcbn.40.148
276. Kim JH, Park SH, Cho CS, et al. Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity. *Gut Liver.* 2014 Jul;8(4):371-9. doi: 10.5009/gnl.2014.8.4.371. Epub 2013 Dec 24.
277. Kurokawa S, Katsuki S, Fujita T, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *J Gastroenterol.* 2014 Feb;49(2):239-44. doi: 10.1007/s00535-013-0805-2. Epub 2013 Apr 18.
278. Watanabe T, Takeuchi T, Handa O, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One.* 2015 Apr 15;10(4):e0122330. doi: 10.1371/journal.pone.0122330. eCollection 2015.
279. Zhang S, Qing Q, Bai Y, et al. Rebamipide helps defend against

- nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2013 Jul;58(7):1991-2000. doi: 10.1007/s10620-013-2606-0. Epub 2013 Feb 28.
280. Yokoyama H, Ito N, Soeda S, et al. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on antiplatelet effect of aspirin. *J Clin Pharm Ther.* 2013 Feb;38(1):12-5. doi: 10.1111/j.1365-2710.2012.01373.x. Epub 2012 Aug 6.
281. Hohlfeld T, Saxena A, Schrör K. High on treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti-inflammatory drugs – pharmacological mechanisms and clinical relevance. *Thromb Haemost.* 2013 May;109(5):825-33. doi: 10.1160/TH12-07-0532. Epub 2012 Dec 13.
282. Meek IL, Vonkeman HE, Kasemier J, et al. Interference of NSAIDs with the thrombocyte inhibitory effect of aspirin: a placebo-controlled, ex vivo, serial placebo-controlled serial crossover study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 Mar;69(3):365-71. doi: 10.1007/s00228-012-1370-y. Epub 2012 Aug 14.
283. 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 Dec 22;370(9605):2138-51. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61909-6
284. Группа экспертов под председательством С.А. Бойцова и Н.В. Погосова. Российское кардиологическое общество. Национальное общество профилактической кардиологии. Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Доступно по ссылке: [http://roptniz.ru/wp-content/uploads/2017/11/CVP\\_2017.pdf](http://roptniz.ru/wp-content/uploads/2017/11/CVP_2017.pdf) [A panel of experts chaired by S.A. Boytsov and N.V. Pogosov. Russian Cardiology Society. National Society of Preventive Cardiology. Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases. Cardiovascular prevention 2017. Available from: [http://roptniz.ru/wp-content/uploads/2017/11/CVP\\_2017.pdf](http://roptniz.ru/wp-content/uploads/2017/11/CVP_2017.pdf)].
285. Carey RM, Whelton PK; 2017 ACC/AHA Hypertension Guideline Writing Committee. Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. *Ann Intern Med.* 2018 Mar 6;168(5):351-8. doi: 10.7326/M17-3203. Epub 2018 Jan 23.
286. Рабочая группа членов Правления Научного общества нефрологов России под руководством А.В. Смирнова. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Санкт-Петербург: Левша; 2012. 51 с. [Working group of members of the Board of the Scientific Society of Nephrologists of Russia under the guidance of A.V. Smirnova. National recommendations. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention, and approaches to treatment. St. Petersburg: Levsha; 2012. 51 p.]. ISBN 978-5-93356-129-3
287. Рабочая группа под руководством Денисова И.Н. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации» Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации. Москва; 2014. Доступно по ссылке: <http://sevgb6.ru/doc/klinicheskie-rekomendacii/hbp.pdf> [The working group, led by Denisov I.N. All-Russian Public Organization «Association of General Practitioners (Family Physicians) of the Russian Federation» Chronic kidney disease. Clinical recommendations. Moscow; 2014. Available from: <http://sevgb6.ru/doc/klinicheskie-rekomendacii/hbp.pdf>].
288. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013 Jun 4; 158(11):825-30. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007
289. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Chronic kidney disease in adults: assessment and management. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182> Accessed September 26th 2017.