

# Прием нестероидных противовоспалительных препаратов для обезболивания при травмах: есть ли риск нарушения костного метаболизма и несращения переломов костей?

Р.А. Каратеев<sup>1</sup>, О.А. Никитинская<sup>2</sup>, Н.В. Торопцова<sup>2</sup>, А.Е. Каратеев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России 101990, Российская Федерация, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverig sky lane, 10, building 3

<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

**Контакты:**  
Каратеев А.Е.  
aekarat@yandex.ru  
**Contacts:**  
Andrey Karateev,  
aekarat@yandex.ru

Поступила 03.02.2022  
Принята 23.05.2022

Согласно экспериментальным исследованиям, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут снижать темпы репаративных процессов и нарушать восстановление костной ткани после переломов. Значение этого эффекта НПВП для реальной клинической практики является предметом дискуссии. Нами был проведен анализ публикаций по проблеме несращения или развития переломов на фоне приема НПВП, представленных в системах PubMed и MEDLINE. С 1976 по 2021 г. было опубликовано 75 работ по данной теме, 19 из которых представляли наблюдательные, когортные и рандомизированные контролируемые исследования и исследования «случай – контроль», 4 – метаанализы. По данным метаанализов, включавших от 6 до 16 исследований, имелась ассоциация между приемом НПВП и несращением костей после переломов или послеоперационной травмы: отношение шансов от 2,07 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,19–3,61) до 5,27 (95% ДИ: 2,34–11,88). Ряд крупных исследований подтверждают повышение риска несращения переломов и развития «маршевых» переломов у пациентов, получавших НПВП. Риск несращения был повышен при использовании НПВП более 2 недель и в высоких дозах. При кратковременном применении НПВП (менее 2 недель) и использовании этих препаратов в педиатрической практике частота нарушений репарации костной ткани не повышалась.

**Ключевые слова:** НПВП, переломы костей, несращение, нарушение репарации костной ткани

**Для цитирования:** Каратеев РА, Никитинская ОА, Торопцова НВ, Каратеев АЕ. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов для обезболивания при травмах: есть ли риск нарушения костного метаболизма и несращения переломов костей? *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):299–305.

## NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS FOR PAIN RELIEF IN CASE OF INJURIES: IS THERE A RISK OF BONE METABOLISM DISORDERS AND NONUNION OF BONE FRACTURES?

Roman A. Karateev<sup>1</sup>, Oksana A. Nikitinskaya<sup>2</sup>, Natalia V. Toroptsova<sup>2</sup>, Andrey E. Karateev<sup>2</sup>

According to experimental studies, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can affect the healing of bone tissue after fractures. The significance of this effect of NSAIDs for real clinical practice is the subject of discussion. We analyzed publications on the problem of nonunion or development of fractures against the background of taking NSAIDs presented in the PubMed and MEDLINE system. From 1976 to 2021, 75 papers on this topic were published, of which 19 were observational, cohort and randomized controlled trials, as well as case-control studies, 4 meta-analyses. According to meta-analyses, which included from 6 to 16 studies, there was an association between taking NSAIDs and nonunion of bones after fractures or postoperative trauma: the odds ratio ranged from 2.07 (95% CI: 1.19–3.61) to 5.27 (95% CI: 2.34–11.88). A number of large studies confirm an increased risk of nonunion of fractures and the development of “marching” fractures in patients treated with NSAIDs. The risk of nonunion was increased when using NSAIDs for more than 2 weeks and in high doses. With short-term use of NSAIDs (less than 2 weeks) and the use of these drugs in pediatric practice, the frequency of bone tissue repair disorders did not increase.

**Key words:** NSAIDs, bone fractures, nonunion, bone healing

**For citation:** Karateev RA, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Karateev AE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain relief in case of injuries: Is there a risk of bone metabolism disorders and nonunion of bone fractures?

*Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):299–305 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-299-305

Острые травмы — одна из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. По данным ежегодного статистического сборника Росстата «Здравоохранение в России» за 2019 г. (год, предшествующий началу пандемии COVID-19), в нашей стране за 12 мес. было зафиксировано 1,4 млн травм головы, 0,83 млн травм грудной клетки, 0,85 млн травм плечевого пояса, 1,25 млн травм локтевого сустава и предплечья, 2,12 млн травм запястья

и кисти, 0,35 млн травм области тазобедренного сустава и бедра, 1,55 млн травм коленного сустава и голени и 2,2 млн травм голеностопного сустава и стопы [1]. Очевидно, что все эти пациенты требовали обследования, иммобилизации, а также адекватного обезболивания — необходимого компонента ведения людей, перенесших травму, направленного на уменьшение страданий, улучшение качества жизни и функциональной активности.

Наиболее часто в амбулаторной практике для контроля острой боли применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [2, 3]. Они обладают хорошим анальгетическим и противовоспалительным эффектом, удобны в использовании и доступны. Терапевтический потенциал НПВП при острой боли доказан множеством хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и соответствующими метаанализами [4]. В недавно опубликованном руководстве Американского колледжа врачей (ACP, American College of Physicians) и Американской академии семейных врачей (AAFP, American Academy of Family Physicians) применение НПВП — в виде локальных форм и системно — рекомендовано как средство первой линии при острых травмах скелетно-мышечной системы (рекомендации 1 и 2a) [5]. В российском исследовании РАПТОР (оценка состояния 1115 лиц, перенесших перелом лучевой кости, травму мягких тканей области коленного сустава и голени) прием НПВП потребовался всем пациентам: 43,3% — до 7 дней; 41,8% — в течение 7–14 дней; 14,9% — более 2 недель. 27,9% обследованных были вынуждены периодически прибегать к использованию этих препаратов на протяжении 4–6 недель после травмы [6].

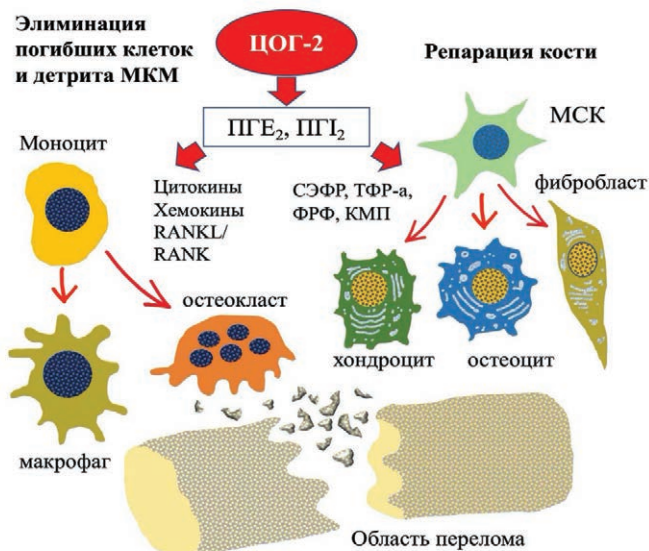
Основной механизм действия НПВП связан с блокадой фермента циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), который активно синтезируется клетками воспалительного ответа в области повреждения. ЦОГ-2 отвечает за локальную продукцию эйкозаноидов (метаболитов арахидоновой кислоты) — субстанций, регулирующих воспаление, ноцицепцию, клеточную пролиферацию, сосудистый тонус, тромбообразование и многие другие биологические процессы. Активность ЦОГ-2 определяет быстрое нарастание в области повреждения концентрации простагландина (ПГ)  $E_2$ , одного из главных медиаторов боли и воспаления. Подавление под воздействием НПВП синтеза ПГЕ<sub>2</sub> снижает сенситизацию ноцицепторов, хемотаксис и активацию макрофагов и нейтрофилов, выработку цитокинов и хемокинов, что обеспечивает обезболивающее и противовоспалительное действие [7, 8].

Однако многоплановое действие НПВП на метаболические процессы приводит к риску развития серьезных нежелательных реакций (НР). Так, большинство представителей этой фармакологической группы (неселективные НПВП — н-НПВП), помимо индуцируемой ЦОГ-2, также блокируют весьма близкий по структуре конститутивный фермент ЦОГ-1, постоянно присутствующий во многих органах и тканях и участвующий в регуляции важных физиологических процессов. Блокада ЦОГ-1 в слизистой оболочке (СО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) под действием н-НПВП снижает синтез ПГ, которые выполняют функцию регуляторов репаративных процессов эпителия и поддерживают эффективную микроциркуляцию. Это приводит к уменьшению устойчивости СО ЖКТ, к повреждающему действию различных агрессивных факторов: в желудке и двенадцатиперстной кишке — соляной кислоты, в тонкой и толстой кишке — условно-патогенной бактериальной флоры и ферментов химуса. Соответственно, на фоне приема НПВП может развиваться повреждение СО ЖКТ в виде эрозий, язв, кровотечения (НПВП-гастро- и НПВП-энтеропатия) [7, 8].

С другой стороны, блокада ЦОГ-1 и ЦОГ-2 приводит к коагуляционным сдвигам (связанным с дисбалансом синтеза тромбосана A2 и простациклина), что в зависимости

от исходного состояния свертывающей системы может приводить к усилению кровоточивости или, напротив, к тромбоэмболическим осложнениям. Влияние блокады ЦОГ-2 и ЦОГ-1 на тонус сосудов почек способствует развитию артериальной гипертензии и ренальным осложнениям. При этом негативное влияние на сердечно-сосудистую систему (ССС) и почки одинаково выражено у н-НПВП и селективных ЦОГ-2-ингибиторов (коксибов) [7, 8].

Помимо этих хорошо известных НР, для НПВП обсуждается еще один тип осложнений, имеющий прямое отношение к обезболиванию при травмах, — повышение риска несращения переломов костей [9, 10]. Репарация переломов — сложный процесс, включающий элементы воспаления (в частности, реакцию макрофагов и остеокластов, направленную на удаление погибших клеток и разрушенного межклеточного матрикса), стимуляцию выработки факторов роста, пролиферацию и дифференциацию мезенхимальных стволовых клеток с появлением новых остео-, хондро- и теноцитов, неоваскуляризации, синтеза коллагена и протеогликанов, формирование новообразованных костных и хрящевых структур [11, 12]. Активность ЦОГ-2, которая интенсивно продуцируется в области повреждения, имеет принципиальное значение для эффективной репарации, поскольку синтезируемые с ее помощью ПГЕ<sub>2</sub> и ПГИ<sub>2</sub> (простациклин) регулируют процессы клеточной пролиферации и улучшают микроциркуляцию. ПГЕ<sub>2</sub>, взаимодействуя с рецепторами EP<sub>2</sub> и EP<sub>4</sub>, индуцирует синтез ряда факторов роста (в частности, костных морфогенетических пептидов (BMP, bone morphogenetic proteins)), ускоряет костное ремоделирование и оксификацию новообразованной ткани [13–15] (рис. 1).



**Рис. 1.** ЦОГ-2 и репарация костной ткани. Активность ЦОГ-2 определяет синтез простагландинов (ПГ)  $E_2$  и  $I_2$ . ПГ стимулируют синтез хемокинов, цитокинов и хемотаксис моноцитов, дифференцировку макрофагов и остеокластов (активируя систему RANKL/RANK), элиминирующих погибшие клетки и разрушенный межклеточный матрикс (МКМ). ПГЕ<sub>2</sub> и ПГИ<sub>2</sub> также усиливают микроциркуляцию и стимулируют синтез факторов роста — сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), трансформирующего фактора роста (ТФР), фактора роста фибробластов (ФРФ) и костных морфогенетических пептидов (КМП). Это способствует дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток (МСК) с появлением новой генерации хондроцитов, остецитов и фибробластов, восстанавливающих дефект кости

НПВП, блокируя ЦОГ-2 в области повреждения, могут снижать темпы репаративных процессов и оказывать негативное действие на формирование новообразованной костной ткани в области перелома. Это подтверждает серия экспериментальных и лабораторных исследований, выполненных на биологических моделях [16, 17]. Например, по данным I. Pountos и соавт. [18], вызванное НПВП снижение концентрации ПГЕ<sub>2</sub> в области травмы способно подавлять хондро- и остеогенез за счет уменьшения экспрессии генов, ответственных за синтез факторов роста TGF- $\beta$ 3 и FGF-1. В работе M.P. Janssen и соавт. [19] было показано, что прием НПВП тормозил дифференцировку хондроцитов и минерализацию костной ткани после экспериментального перелома. Недавно опубликованный метаанализ 47 исследований, в которых изучалось влияние НПВП на последствия экспериментальных переломов у лабораторных животных, показал статистически значимое снижение биомеханических свойств кости после репарации. Однако при этом имелось существенное отличие в действии НПВП у разных видов животных (в частности, не было отмечено негативного влияния этих препаратов на жёсткость новообразованной кости у мышей), у самок и самцов, а также при различной локализации травмы [20].

#### НПВП и репарация переломов: реальная клиническая практика

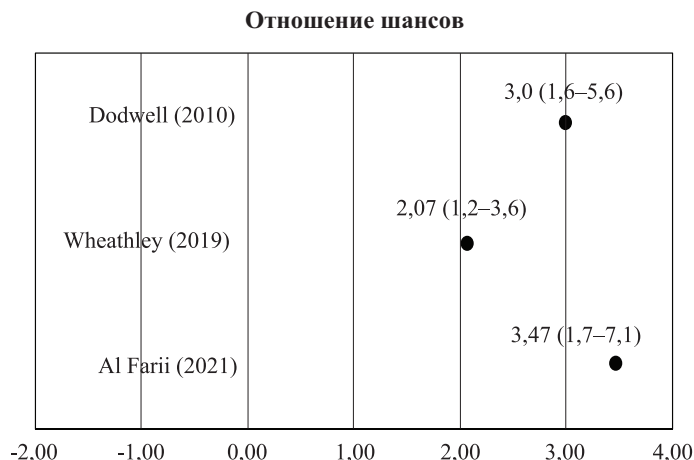
Несращение переломов — серьезное осложнение посттравматического периода, приводящее к снижению или утрате функции поврежденной конечности, требующее хирургического вмешательства и длительной реабилитации. По данным популяционного исследования R. Zura и соавт. [21], представляющего анализ исходов 309 330 переломов 18 различных костей у жителей США, общая частота несращений составила 4,9%. Наиболее часто данное осложнение отмечалось при травмах ладьевидной, большеберцовой, малоберцовой и бедренной костей.

Учитывая высокую частоту травм в популяции, негативное действие НПВП на процесс костной репарации следует рассматривать как весьма важную для реальной клинической практики НР, требующую серьезного внимания и контроля.

Мы провели поиск публикаций, в которых обсуждается проблема негативного влияния НПВП на сращение переломов костей. В российской национальной библиографической системе eLIBRARY.ru по ключевым словам «НПВП», «НПВС», «кости», «переломы», «несращение» определяется 51 публикация. К сожалению, среди них не было найдено оригинальных исследований или обзоров работ, посвященных рассматриваемой нами теме.

В системах PubMed и MEDLINE по ключевым словам «NSAID», «fracture» «nonunion», «bone healing» выявлено 75 англоязычных публикаций (1976–2021 гг.), среди которых было 19 описаний различных исследований (ретроспективных, наблюдательных, «случай — контроль» и РКИ), 4 метаанализа, 9 обзоров, 13 лабораторных и экспериментальных работ, 7 отдельных наблюдений и дискуссионных статей, 13 статей, посвященных общим вопросам травматологии, костного и хрящевого метаболизма, и 10 других статей, не рассматривающих конкретно влияние НПВП на риск несращения переломов.

Наиболее важным (с точки зрения доказательной медицины) источником информации по данной проблеме



**Рис. 2.** Прием НПВП и риск развития несращения переломов (данные трех метаанализов) [22–24]

следует считать работы, представляющие метаанализ серии исследований. Хотя их авторы используют различные критерии отбора исследований и анализируют разное число таких публикаций, результаты трех метаанализов указывают на повышение риска несращений переломов при использовании НПВП (рис. 2).

Так, согласно данным H. Al Farid и соавт. [22], которые провели метаанализ 6 исследований ( $n=609$ ), прием НПВП значительно увеличивал риск данного осложнения: отношение шансов (ОШ) составило 3,47 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,68–7,13). При этом частота несращений существенно зависела от длительности приема НПВП после травмы. При использовании этих лекарств не более 2 недель ОШ для несращения составил 1,56 (95% ДИ: 0,42–5,1), т. е. повышение риска было статистически не значимым. Иная картина наблюдалась при использовании НПВП более 2 недель: в этом случае ОШ=5,27 (95% ДИ: 2,34–11,88), что свидетельствует о статистически значимом негативном влиянии этих препаратов на заживление кости.

B.M. Wheatley и соавт. [23] провели метаанализ 16 исследований, в которых оценивалось заживление переломов в 15 242 случаях. НПВП использовались у 3283 из этих пациентов. Общее число эпизодов нарушения репарации переломов или несращения составило 512, в том числе 226 — у пациентов, получавших НПВП, 286 — у пациентов, не получавших НПВП. Отношение шансов для развития данной патологии при использовании НПВП составило 2,07 (95% ДИ: 1,19–3,61), что указывает на статистически значимое негативное влияние этих препаратов. В то же время при использовании НПВП в педиатрической травматологической практике или при их применении короткими курсами в низких дозах повышения риска несращения переломов не отмечалось.

В работе E.R. Dodwell и соавт. [24] был представлен метаанализ 11 исследований — когортных и «случай — контроль» ( $n=12051$ ). ОШ для развития несращения переломов на фоне приема НПВП составило 3,0 (95% ДИ: 1,6–5,6).

Еще один метаанализ, выполненный J. Li и соавт. [25], посвящен оценке несращения позвонков (формированию «псевдоартроза») после операций на позвоночнике — спондилодеза и коррекции сколиоза — в зависимости от послеоперационного приема НПВП. При этом в данном



случае оценивался конкретный препарат — кеторолак, который широко используется в анестезиологической практике. Материалом для анализа стали данные 6 исследований (всего — 1558 больных). Формирование «псевдоартроза» было отмечено у 7,6% пациентов. Использование кеторолака более 2 дней и более 120 мг в сутки ассоциировалось со статистически значимым повышением риска данного осложнения: ОШ=3,44 (95% ДИ: 1,87–6,36;  $p<0,001$ ) и ОШ=2,93 (95% ДИ: 1,06–8,12;  $p=0,039$ ) соответственно. Хотя в этом исследовании речь шла не о переломах, а о хирургической фиксации позвонков, тем не менее, процесс костного сращения, который является целью хирургического вмешательства, в данном случае, по сути, идентичен процессу, возникающему при травмах. Это позволяет рассматривать данные J. Li и соавт. как дополнительное подтверждение негативного действия НПВП на костную репарацию.

В качестве подтверждения негативного влияния НПВП на костное ремоделирование следует привести данные нескольких крупных исследований, опубликованных в последние годы и не вошедших в представленные выше метаанализы.

W.A. Tuckey и соавт. [26] оценивали частоту несращения переломов большеберцовой ( $n=5310$ ), плечевой ( $n=3947$ ) и бедренной ( $n=8432$ ) костей за период с 2007 по 2016 г. Данное осложнение в зависимости от перелома конкретной кости было зафиксировано соответственно у 18,8%, 17,4% и 10,4% принимавших НПВП и у 11,4%, 10,1% и 4,6% не принимавших НПВП (при всех сравнениях  $p<0,05$ ). НПВП оказались независимым фактором, ассоциированным с замедлением консолидации кости, при любой локализации травмы.

В недавно опубликованной работе K. Quan и соавт. [27] сравнивалось использование НПВП у 223 пациентов с несращением костей после перелома конечностей и у 446 больных (контроль 1:2), соответствующих по возрасту, полу и локализации перелома и не имевших осложнений посттравматического периода. Как оказалось, прием НПВП повышал риск развития несращения в 2 раза (ОШ=2,04; 95% ДИ: 1,24–3,37;  $p=0,005$ ).

Очень интересные данные продемонстрированы Z. Wang и соавт. [28], которые сопоставили частоту несращения костей после переломов с использованием НПВП в популяции США. Было показано, что снижение частоты несращения с 22 321 в 2010 г. до 18 789 в 2011 г. ( $p=0,04$ ) совпало с заметным снижением числа назначений НПВП пациентам с переломами — с 22% до 14% ( $p=0,02$ ).

Нам удалось найти два РКИ, в которых оценивалась проблема влияния НПВП на заживление костей после переломов. В РКИ H.C. Sagi и соавт. [29] изучалось влияние приема индометацина (3 дня, 7 дней и 6 недель) на развитие гетеротопической оссификации после хирургического лечения переломов вертлужной впадины. Суммарное число пациентов, закончивших исследование (прошедших контрольную компьютерную томографию через 6 мес.), составило 68 человек. При назначении плацебо рентгенологические признаки несращения были выявлены у 19%, при использовании индометацина в течение 3 дней — у 35%, в течение 7 дней — у 24%, в течение 6 недель — у 62% больных ( $p=0,012$ ).

В РКИ, проведенном J.A.V. Nuelle и соавт. [30], оценивалась эффективность ибупрофена для обезболивания у 97 детей, перенесших перелом костей конечностей. Через 6 месяцев частота благополучной репарации костей

у принимавших НПВП составила 100%, в группе контроля (прием парацетамола) — 92% (различие статистически не значимо).

Как видно, эти РКИ имели разный дизайн и использовали различные группы пациентов, что, собственно, определило различие в их результатах.

Весьма серьезные данные «против» НПВП были представлены J.M. Hughes и соавт. [31], показавшими связь между приемом этих препаратов и риском развития «стрессовых» переломов. Их исследование по типу «случай — контроль» было основано на анализе Общей базы данных о травмах и состоянии здоровья военнослужащих США за период с 2002 по 2011 г. ( $n=1260168$ ). За это время «стрессовый перелом» был зафиксирован у 24 146 военнослужащих. Для каждого случая перелома в качестве контроля из базы данных было отобрано 4 человека, не имевших перелома и сопоставимых по возрасту и сроку военной службы (всего 96 584 лица). Прием НПВП определялся путем анализа выписки рецептов на эти препараты за 180–30 дней до травмы или времени стрессовой нагрузки. Относительный риск (ОР) для стрессовых переломов оценивался с поправкой на пол с использованием логистической регрессии. Оказалось, что факт назначения НПВП ассоциировался с увеличением риска перелома в 2,9 раза (ОР=2,9; 95% ДИ: 2,8–2,9). Риск был особенно высок у военнослужащих, которым НПВП назначались непосредственно в период активной спортивной подготовки (ОР=5,3; 95% ДИ: 4,9–5,7). Эти данные формально свидетельствуют о негативном влиянии НПВП на устойчивость костной ткани. Однако в том же исследовании было показано, что риск переломов четко ассоциируется и с приемом парацетамола. Так, в целом риск «стрессовых» переломов у лиц, которым выписывался этот препарат, был повышен в 2 раза (ОР=2,1; 95% ДИ: 2,0–2,2), а при назначении в период активных тренировок — более чем в 4 раза (ОР=4,4; 95% ДИ: 3,9–4,9).

В масштабном исследовании B. Barnds и соавт. [32] было проведено сравнение частоты задержки консолидации или несращения при переломе пятой плюсневой кости — одной из наиболее частых травм стопы, возникающей при физических тренировках и нагрузках. Среди 10 991 лица, перенесшего этот перелом за период с 2007 по 2018 г., 13,3% вынуждены были принимать НПВП как минимум в течение 2 месяцев. В итоге к хирургическому вмешательству, связанному с отсутствием консолидации перелома, пришлось прибегнуть у 1,14% пациентов, принимавших НПВП, и у 0,5% лиц, не использовавших эти лекарства ( $p=0,003483$ ).

Справедливости ради надо отметить, что есть исследования, не подтверждающие негативное влияние НПВП на репарацию костей. Например, это работа H. Kim и соавт. [33], которые оценили риск несращения переломов у 8693 пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу травмы за период с 1998 по 2018 г. Всего было зафиксировано 208 случаев неполного или полного несращения переломов. Сравнив частоту данного осложнения у принимавших и не принимавших в послеоперационном периоде НПВП, авторы отметили отсутствие негативного влияния кратковременного использования этих препаратов. Так, отношение рисков (HR, hazard ratio) несращения переломов на фоне приема НПВП составило 0,69 (95% ДИ: 0,48–0,98;  $p=0,040$ ), т. е. было статистически значимо меньше, чем у лиц, не получавших НПВП.

Аналогичные данные об отсутствии негативного влияния НПВП на репарацию костей после переломов были получены в ряде исследований, оценивающих кратковременное применение в посттравматическом периоде кеторолака и аспирина [34–39].

Большой интерес представляет систематический обзор, подготовленный А. Borgeat и соавт. [40], которые использовали PubMed Embase и Кокрейновский регистр контролируемых исследований и оценивали влияние НПВП на заживление послеоперационных переломов/спондиледза на основании анализа данных 3 РКИ и 16 ретроспективных когортных наблюдений ( $n=12895$ ). Было отмечено, что результаты этих исследований не продемонстрировали убедительных доказательств того факта, что применение НПВП для обезболивания после остеосинтеза переломов или спондиледза приводит к увеличению частоты несращения костей. По мнению авторов, в анализируемых работах представлены противоречивые данные, которые не позволяют сделать вывод о степени влияния НПВП на консолидацию переломов и дать какие-либо рекомендации относительно надлежащего их использования для лечения периперационной боли.

### Заключение

Основная масса исследований, рассматриваемых в настоящем обзоре, определяет четкую ассоциацию между использованием НПВП и повышением частоты несращений переломов. Конечно, причинно-следственная связь этого феномена неоднозначна, ведь нарушение костной репарации связано с множеством различных факторов, таких как пожилой возраст, остеопороз, коморбидные заболевания, курение, характер травмы (оскольчатые, открытые, инфицированные переломы) и др. [41–43]. При этом длительное использование НПВП после перелома может свидетельствовать о наличии иных причин, способных определить несращение костей — например, исходно более тяжелой травмы, осложнений травматического периода или хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата. Конечно, в приведенных выше исследованиях авторы сообщали о взвешенной оценке риска, связанного с НПВП, учитывая наличие других дополнительных факторов риска. И тем не менее, ситуация с негативным влиянием НПВП на исход посттравматического периода представляется неоднозначной.

Большое значение имеют приведенные выше данные J.M. Hughes и соавт. [31], показавшие ассоциацию между приемом парацетамола и развитием «маршевых» переломов. Парацетамол является центральным анальгетиком и в значительно меньшей степени, чем НПВП, влияет

на синтез ПГ в органах и тканях (в т. ч. костно-мышечной системы). Тот факт, что прием парацетамола, как и прием НПВП, связан с повышением риска переломов заставляет думать, что взаимосвязь между использованием анальгетиков и нарушениями костного метаболизма может определяться не столько негативным влиянием препаратов на анаболические процессы, сколько иными причинами.

Доказать наличие у НПВП негативного влияния на костный метаболизм было бы возможно в ходе специально организованных РКИ, в которых безопасность этих препаратов у пациентов с переломами костей сравнивалась бы с плацебо или другими анальгетиками. Однако на сегодняшний день имеются лишь единичные подобные исследования, при этом наблюдавшиеся группы пациентов были относительно небольшими.

Несомненно, требуются дальнейшие исследования — прежде всего, масштабные РКИ, которые позволят определиться с наличием у НПВП способности замедлять репарацию переломов, как это было с другими НР данной группы лекарств, ЖКТ- и кардиоваскулярными осложнениями.

Тем не менее, имеющихся на сегодняшний день данных достаточно, чтобы внимательно относиться к возможности нарушения костной репарации при использовании НПВП у пациентов с ортопедической патологией. Следует с осторожностью назначать эти препараты при травмах пациентам пожилого возраста, с подтвержденным остеопорозом, серьезными коморбидными заболеваниями, при осложненных переломах и при наличии иных факторов риска несращения. НПВП следует использовать терапевтическими курсами, необходимыми для контроля острой интенсивной боли (по возможности — не более 2 недель) и не пролонгировать их без серьезных показаний. Снизить потребность в системном применении НПВП можно за счет комплексного обезболивающего лечения, включающего немедикаментозные методы, эффективную иммобилизацию, использование местных анестетиков и локальных форм НПВП.

### Прозрачность исследования

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Шаповал ИН (ред.). Здравоохранение в России 2019: Статистический сборник. Москва: Росстат; 2019. [Shapoval IN (ed.). Healthcare in Russia 2019: Statistical collection. Moscow: Rosstat; 2019 (In Russ.).]
- Elsevier H, Cannada LK. Management of pain associated with fractures. *Curr Osteoporos Rep.* 2020;18(3):130–137. doi: 10.1007/s11914-020-00578-3
- Gottlieb M, Alerhand S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs may be considered in patients with acute fractures. *Ann Emerg Med.* 2020;76(5):675–676. doi: 10.1016/j.annemergmed.2019.08.424
- Busse JW, Sadeghirad B, Oparin Y, Chen E, Goshua A, May C, et al. Management of acute pain from non-low back, musculoskeletal injuries: A systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Ann Intern Med.* 2020;173(9):730–738. doi: 10.7326/M19-3601
- Qaseem A, McLean RM, O'Gurek D, Batur P, Lin K, Kansagara DL, et al.; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians; Commission on Health of the Public and Science of the American Academy of Family Physicians. Nonpharmacologic and pharmacologic management of acute pain from non-low back, musculoskeletal injuries in adults:

- A clinical guideline from the American College of Physicians and American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med.* 2020;173(9):739-748. doi: 10.7326/M19-3602
6. Каратеев АЕ, Лила АМ, Загородний НВ, Амирджанова ВН, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС, и др. Острая боль в раннем периоде после травм в амбулаторной практике: возможность медикаментозного контроля. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования РАПТОР (Рациональная Анальгезия После Травм: Оценка Результатов). *Терапевтический архив.* 2020;92(5):69-77. [Karateev AE, Lila AM, Zagorodnii NV, Amirdzhanova VN, Pogozheva EL, Filatova ES, et al. Control of pain in the early post-traumatic period in the outpatient practice. Results of the multi-center observational study RAPTOR (Rational Analgesia PostTraumatic: An Observational Research). *Terapevticheskii arkhiv.* 2020;92(5): 69-77 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000678
  7. Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical recommendations.* Moscow:GEOTAR-Media;2020 (In Russ.)].
  8. Magni A, Agostoni P, Bonezzi C, Massazza G, Menè P, Savarino V, et al. Management of osteoarthritis: Expert opinion on NSAIDs. *Pain Ther.* 2021;10(2):783-808. doi: 10.1007/s40122-021-00260-1
  9. White AE, Henry JK, Dziadosz D. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and selective COX-2 inhibitors on bone healing. *HSS J.* 2021;17(2):231-234. doi: 10.1177/1556331621998634
  10. George MD, Baker JF, Leonard CE, Mehta S, Miano TA, Hennessy S. Risk of nonunion with nonselective NSAIDs, COX-2 inhibitors, and opioids. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;102(14):1230-1238. doi: 10.2106/JBJS.19.01415
  11. Ehnert S, Relja B, Schmidt-Bleek K, Fischer V, Ignatius A, Linnemann C, et al. Effects of immune cells on mesenchymal stem cells during fracture healing. *World J Stem Cells.* 2021;13(11): 1667-1695. doi: 10.4252/wjsc.v13.i11.1667
  12. Ono T, Takayanagi H. Osteoimmunology in bone fracture healing. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15(4):367-375. doi: 10.1007/s11914-017-0381-0
  13. Borrelli J Jr, Pape C, Hak D, Hsu J, Lin S, Giannoudis P, et al. Physiological challenges of bone repair. *J Orthop Trauma.* 2012;26(12):708-711. doi: 10.1097/BOT.0b013e318274da8b
  14. Blackwell KA, Raisz LG, Pilbeam CC. Prostaglandins in bone: Bad cop, good cop? *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(5):294-301. doi: 10.1016/j.tem.2009.12.004
  15. Lisowska B, Kosson D, Domaracka K. Lights and shadows of NSAIDs in bone healing: The role of prostaglandins in bone metabolism. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:1753-1758. doi: 10.2147/DDDT.S164562
  16. Su B, O'Connor JP. NSAID therapy effects on healing of bone, tendon, and the enthesis. *J Appl Physiol (1985).* 2013;115(6):892-899. doi: 10.1152/jappphysiol.00053.2013
  17. Boursinos LA, Karachalios T, Poultsides L, Malizos KN. Do steroids, conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective Cox-2 inhibitors adversely affect fracture healing? *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2009;9(1):44-52.
  18. Pountos I, Panteli M, Walters G, Giannoudis PV. NSAIDs inhibit bone healing through the downregulation of TGF- $\beta$ 3 expression during endochondral ossification. *Injury.* 2021;52(6):1294-1299. doi: 10.1016/j.injury.2021.01.007
  19. Janssen MP, Caron MM, van Rietbergen B, Surtel DA, van Rhijn LW, Welting TJ, et al. Impairment of the chondrogenic phase of endochondral ossification *in vivo* by inhibition of cyclooxygenase-2. *Eur Cell Mater.* 2017;34:202-216. doi: 10.22203/eCM.v034a13
  20. Al-Waeli H, Reboucas AP, Mansour A, Morris M, Tamimi F, Nicolau B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bone healing in animal models-a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2021;10(1):201. doi: 10.1186/s13643-021-01690-w
  21. Zura R, Xiong Z, Einhorn T, Watson JT, Ostrum RF, Prayson MJ, et al. Epidemiology of fracture nonunion in 18 human bones. *JAMA Surg.* 2016;151(11):e162775. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2775
  22. Al Farii H, Farahdel L, Frazer A, Salimi A, Bernstein M. The effect of NSAIDs on postfracture bone healing: A meta-analysis of randomized controlled trials. *OTA Int.* 2021;4(2):e092. doi: 10.1097/OI9.0000000000000092
  23. Wheatley BM, Nappo KE, Christensen DL, Holman AM, Brooks DI, Potter BK. Effect of NSAIDs on bone healing rates: A meta-analysis. *J Am Acad Orthop Surg.* 2019;27(7):e330-e336. doi: 10.5435/JAAOS-D-17-00727
  24. Dodwell ER, Latorre JG, Parisini E, Zwettler E, Chandra D, Mulpuri K, et al. NSAID exposure and risk of nonunion: A meta-analysis of case-control and cohort studies. *Calcif Tissue Int.* 2010;87(3):193-202. doi: 10.1007/s00223-010-9379-7
  25. Li J, Ajiboye RM, Orden MH, Sharma A, Drysch A, Pourtaheri S. The effect of ketorolac on thoracolumbar posterolateral fusion: A systematic review and meta-analysis. *Clin Spine Surg.* 2018;31(2):65-72. doi: 10.1097/BSD.0000000000000613
  26. Tucker WA, Birt MC, Heddings AA, Horton GA. The effect of postoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs on nonunion rates in long bone fractures. *Orthopedics.* 2020;43(4):221-227. doi: 10.3928/01477447-20200428-06
  27. Quan K, Xu Q, Zhu M, Liu X, Dai M. Analysis of risk factors for non-union after surgery for limb fractures: A case-control study of 669 subjects. *Front Surg.* 2021;8:754150. doi: 10.3389/fsurg.2021.754150
  28. Wang Z, Bhattacharyya T. Trends of non-union and prescriptions for non-steroidal anti-inflammatory drugs in the United States, 1993–2012. *Acta Orthop.* 2015;86(5):632-637. doi: 10.3109/17453674.2015.1028860
  29. Sagi HC, Jordan CJ, Barei DP, Serrano-Riera R, Stevenson B. Indomethacin prophylaxis for heterotopic ossification after acetabular fracture surgery increases the risk for nonunion of the posterior wall. *J Orthop Trauma.* 2014;28(7):377-383. doi: 10.1097/BOT.0000000000000049
  30. Nuelle JAV, Coe KM, Oliver HA, Cook JL, Hoernschemeyer DG, Gupta SK. Effect of NSAID use on bone healing in pediatric fractures: A preliminary, prospective, randomized, blinded study. *J Pediatr Orthop.* 2020;40(8):e683-e689. doi: 10.1097/BPO.0000000000001603
  31. Hughes JM, McKinnon CJ, Taylor KM, Kardouni JR, Bulathsinhala L, Guerriere KI, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescriptions are associated with increased stress fracture diagnosis in the US army population. *J Bone Miner Res.* 2019;34(3):429-436. doi: 10.1002/jbmr.3616
  32. Barns B, Heenan M, Ayres J, Tarakemeh A, Schroepel JP, Mullen S, et al. Comparison of the rate of delayed/nonunion in fifth metatarsal fractures receiving anti-inflammatory medications. *J Exp Orthop.* 2021;8(1):115. doi: 10.1186/s40634-021-00435-x
  33. Kim H, Kim DH, Kim DM, Kholinne E, Lee ES, Alzahrani WM, et al. Do nonsteroidal anti-inflammatory or COX-2 inhibitor drugs increase the nonunion or delayed union rates after fracture surgery? A propensity-score-matched study. *J Bone Joint Surg Am.* 2021;103(15):1402-1410. doi: 10.2106/JBJS.20.01663
  34. Pradhan BB, Tatsumi RL, Gallina J, Kuhns CA, Wang JC, Dawson EG. Ketorolac and spinal fusion: Does the perioperative use of ketorolac really inhibit spinal fusion? *Spine (Phila Pa 1976).* 2008;33(19):2079-2082. doi: 10.1097/BRS.0b013e31818396f4
  35. Kay RM, Directo MP, Leathers M, Myung K, Skaggs DL. Complications of ketorolac use in children undergoing operative fracture care. *J Pediatr Orthop.* 2010;30(7):655-658. doi: 10.1097/BPO.0b013e3181efb8b4
  36. McDonald E, Winters B, Nicholson K, Shakked R, Raikin S, Pedowitz DI, et al. Effect of postoperative ketorolac administration on bone healing in ankle fracture surgery. *Foot Ankle Int.* 2018;39(10):1135-1140. doi: 10.1177/1071100718782489
  37. McDonald EL, Daniel JN, Rogero RG, Shakked RJ, Nicholson K, Pedowitz DI, et al. How does perioperative ketorolac affect opioid consumption and pain management after ankle fracture

- surgery? *Clin Orthop Relat Res.* 2020;478(1):144-151. doi: 10.1097/CORR.0000000000000978
38. Donohue D, Sanders D, Serrano-Riera R, Jordan C, Gaskins R, Sanders R, et al. Ketorolac administered in the recovery room for acute pain management does not affect healing rates of femoral and tibial fractures. *J Orthop Trauma.* 2016;30(9):479-482. doi: 10.1097/BOT.0000000000000620
  39. Hunter AM, Montgomery TP, Pitts CC, Moraes L, Anderson M, Wilson J, et al. Postoperative aspirin use and its effect on bone healing in the treatment of ankle fractures. *Injury.* 2020;51(2):554-558. doi: 10.1016/j.injury.2019.11.039
  40. Borgeat A, Ofner C, Saporito A, Farshad M, Aguirre J. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on bone healing in humans: A qualitative, systematic review. *J Clin Anesth.* 2018;49:92-100. doi: 10.1016/j.jclinane.2018.06.020
  41. Foulke BA, Kendal AR, Murray DW, Pandit H. Fracture healing in the elderly: A review. *Maturitas.* 2016;92:49-55. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.07.014
  42. Richards CJ, Graf KW Jr, Mashru RP. The effect of opioids, alcohol, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on fracture union. *Orthop Clin North Am.* 2017;48(4):433-443. doi: 10.1016/j.ocl.2017.06.002
  43. Makaram NS, Leow JM, Clement ND, Oliver WM, Ng ZH, Simpson C, et al. Risk factors associated with delayed and aseptic nonunion following tibial diaphyseal fractures managed with intramedullary nailing. *Bone Jt Open.* 2021;2(4):227-235. doi: 10.1302/2633-1462.24.BJO-2021-0012.R1

**Каратеев Р.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8882-2281>

**Никитинская О.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>

**Торопцова Н.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>

**Каратеев А.Е.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>