

Краткий курс истории НПВП

А.Е. Каратеев¹, Ю.П. Успенский², И.Г. Пахомова², Е.Л. Насонов¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва;
²Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

¹Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;
²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев
ae karateev@rambler.ru

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev
ae karateev@rambler.ru

Поступила 15.11.2011

...Что вам нужно?

— Ну, что мне нужно?.. Ну, лекарства какие-нибудь.

— Какие?

— А какие у Вас есть?

— А какие Вам нужно?

— Ну.. (всхлип) пирамидон.

— Сколько?

— Да что пирамидон! Ну, что Вы, в самом деле? Мне нужно... Ой...

Ну, что пирамидон... Ну, пирамидон тоже... Ой...

М.М. Жванецкий. На складе

Вопросы, которые рассматриваются в лекции:

1. Первый опыт применения НПВП: лекарственные растения, содержащие салицилаты, в практике врачей Древнего мира, салицилаты и хинин при острой ревматической лихорадке в XVIII–XIX вв.

2. Создание синтетических НПВП – салициловой кислоты, пиразолоновых производных, аспирин. Обсуждение приоритетов создателей препаратов и проблемы, возникшие при клиническом использовании первых синтетических НПВП. Создание «современных» НПВП – ибупрофена, диклофенака, кетопрофена и др. – на рубеже 60–70-х годов XX в.

С незапамятных времен наиболее востребованными лекарствами являются обезболивающие и противовоспалительные средства. Ведь боль, связанная с местным воспалением или повреждением ткани, а также лихорадка – наиболее мучительные проявления основных болезней человека; они сопровождают травмы, ранения, острые и хронические инфекционные процессы, а также аутоиммунные и онкологические заболевания.

Недаром типичный персонаж советских времен, столь блистательно описанный в диалоге Михаила Жванецкого, попав на склад «дефицитных» товаров, среди всех возможных лекарств спрашивает не антибиотик, не препарат для лечения язвы желудка или артериальной гипертензии, а старый, проверенный почти столетним применением в клинической практике и реальной жизни *анальгетик* пирамидон!

Целители древности не располагали синтетическими препаратами, однако природа дала им действенные натуральные средства для облегчения страданий больных. И если первым известным лекарством, примененным в качестве анальгетика, стал сок опиумного мака, то место предшественника современных противовоспалительных препаратов следует оставить за растительными продуктами, содержащими салициловую кислоту, та-

3. Изучение проблемы желудочно-кишечных осложнений, связанных с применением НПВП: «НПВП-гастропатия», использование эндоскопических методов диагностики, развитие концепции профилактики.

4. Роль российских ученых в изучении эффективности и безопасности НПВП.

5. Открытие природы НПВП (блокада синтеза простагландинов) и появление нового класса НПВП – селективных ингибиторов ЦОГ 2. Проблемы, связанные с этими лекарствами: «кризис коксибов». Попытки создания «улучшенных» НПВП.

кими как кора ивы (давшей название салицилатам – от *salix*, латинского наименования этого дерева), таволга, сушеная малина и др. [1–3].

Первые упоминания о противовоспалительной терапии с использованием этих растений были обнаружены в знаменитом медицинском трактате Древнего Египта – папирусе Эберса, который датируется временем правления фараона Яхмоса I (XVI в. до н. э.). Лекарства, имеющие в своем составе салицилаты, применяли в своей практике великие врачи Древней Греции и Рима – Гиппократ, Цельс, Плиний-старший, Диоскоридис и Гален. В частности, сохранились записи Гиппократа, в которых упоминается о назначении листьев и коры ивы для лечения лихорадки [1].

Многие авторы, рассказывающие о нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП), проводят линию развития этой лекарственной группы от природных салицилатов к салицину (экстракту коры ивы), а затем к синтетической салициловой кислоте. Естественным продолжением этой истории становится открытие промышленного синтеза аспирина – «чудо-лекарства», пережившего все потрясения XX в. и оставшегося одним из наиболее популярных средств, используемых для лечения боли и воспаления в новом тысячелетии [4–6].

Однако в действительности создание НПВП шло не столь прямым путем. И первым коммерческим лекарством, которое использовалось в качестве НПВП, следует считать не салицин, а экстракт коры хинного дерева – знаменитый хинин, которым европейские врачи с XVII в. лечили малярию. Официальная медицина того времени ничего не знала о возбудителе этого заболевания, а хинин рассматривался как средство, способное подавлять лихорадку любой природы. Он на самом деле обладает (помимо противопаразитарного действия) определенным противовоспалительным и обезболивающим потенциалом, хотя и не слишком значительным [7, 8]. Поэтому врачи прошлого применяли хинин не только при малярии, но и для лечения самых различных лихорадочных состояний, в том числе при острой ревматической лихорадке [9, 10]. Так, С.П. Боткин пишет о применении хинина при «*остром солечном ревматизме*»: «Шаблонное, так сказать, лечение, установившееся в то время, состояло в назначении в острой стадии процесса 10, 15 или 20 гранн хинной соли в сутки...» [11].

Однако это ценное лекарство, которое завозили в Европу из Южной Америки и Юго-Восточной Азии, было доступно лишь состоятельным пациентам. Европейские ученые повсеместно искали его более дешевые аналоги, ориентируясь в своих поисках на единственный, но весьма характерный для хинина признак – резкий, непереносимо горький вкус. Основываясь на этом критерии, исследователи прошлого обратили свое внимание на старое лекарство – экстракт коры ивы, который также был очень горьким. Как оказалось, это средство обладало определенным эффектом при «злокачественной лихорадке», связанной с малярией (хотя было, конечно, слабее хинина), а также неплохо «работало» при патологии ревматического характера [1, 6, 12]. Так, в середине XVIII в. экстракт коры ивы нашел свою фармакологическую нишу на новом этапе развития медицинской науки.

Первое описание успешных «клинических испытаний» экстракта коры ивы в качестве замены хинина было проведено Эдвардом Стоуном в 1763 г. Он использовал это средство у 50 больных с лихорадкой (очевидно, вызванной малярией), назначая его в дозе 1 драхма (1,8 г) в сутки в виде взвеси в воде, чае или слабом пиве [13].

Спустя 100 лет экстракт коры ивы уже широко использовался в качестве противоревматического средства [14]. Так, в 1876 г. шотландский врач Т. MacLagan представил в журнале *Lancet* описание 8 случаев применения салицина при острой ревматической лихорадке, позволившего добиться явного терапевтического успеха [15].

Следующим шагом к созданию эффективных противовоспалительных средств было выделение чистой действующей субстанции из экстракта коры ивы. Трудно сказать, кому принадлежит честь этого открытия, над которым работали многие исследователи в разных странах мира. По данным итальянских ученых, первое описание главного действующего компонента коры ивы принадлежит их соотечественнику Francesco Fontana (1824). Согласно этому источнику, именно Фонтана дал обнаруженной субстанции название «салицин» [16]. Но исследователь из Франции О. Lafont сообщает, что выделил салицин француз Pierre Joseph Leroux, и случилось это не в 1824 г., а пятью годами позже – в 1829 г. [17]. Зато изобретатель технологии синтеза салициловой кислоты сомнений не вызывает – это немецкий биохимик Adolph

Kolbe; с 1860 г. реакция Кольбе–Шмитта стала основным методом получения этого вещества в промышленном масштабе [18].

Казалось, до открытия аспирина был всего один шаг. Но не аспирин оказался первым синтетическим НПВП, а представитель производных пиразолона – феназон (антипирин). Это лекарство было создано немецким химиком Людвигом Кнорром (Ludwig Knorr) в 1883 г., т. е. за 14 лет до аспирина. Феназон появился в продаже уже через год – в 1884 г. – и оказался настоящим долгожителем, продержавшись на фармакологическом рынке до наших дней [3, 19, 20].

Продолжением развития пиразолоновых производных стал аминафеназон, синтезированный через 10 лет (1893) Фридрихом Штольцем. Новый препарат существенно превосходил антипирин по своей противовоспалительной и жаропонижающей активности. Он стал известен как пирамидон или амидопирин, оказавшийся на долгие годы «золотым стандартом» эффективной аналгетической и противовоспалительной терапии (вспомним диалог М.М. Жванецкого, вынесенный в эпиграф) и применявшийся в клинической практике до 70-х годов прошлого века [3, 20, 21].

Таким образом, за несколько лет до появления аспирина возникла отдельная ветвь НПВП – производные пиразолона, которые обладали превосходным терапевтическим потенциалом, даже по современным меркам [20, 22–24]. К сожалению, эта ветвь оказалась тупиковой, и причина этого – высокая токсичность данных препаратов. Основным и наиболее опасным осложнением приема пиразолонов оказалась миелотоксичность – они способны вызывать агранулоцитоз и апластическую анемию, непредсказуемые и потенциально летальные осложнения [25–28]. Проблема оказалась столь серьезной, что применение этих препаратов было запрещено или в значительной мере ограничено контролирующими органами большинства развитых стран мира еще в «романтические» 60–70-е годы XX в. [20].

Весьма показательна судьба метамизола натрия (анальгина). Этот препарат был создан учеными германской компании Hoechst AG (теперь входящей в состав фирмы «Санофи-Авентис») в 1920 г., а с 1922 г. стал активно использоваться в клинической практике [8, 20, 29]. Метамизол быстро завоевал доверие потребителей во всем мире: его несомненными достоинствами были хороший аналгетический потенциал, обилие лекарственных форм (включая раствор для внутривенного введения), низкая стоимость и отличная переносимость [30]. По воспоминаниям людей старшего поколения, в нашей стране в период Великой Отечественной войны и в первые послевоенные годы этот препарат был желанным «трофейным» лекарством, чрезвычайно востребованным в условиях острого дефицита ненаркотических аналгетиков.

Однако уже на заре применения метамизола был отмечен существенный риск развития гематологических проблем. Первое наблюдение агранулоцитоза после приема этого препарата было сделано F. Blake в 1935 г., а в 1964 г. Совет по лекарствам при Американской медицинской ассоциации (предшественник FDA) представил за 10-летний период описание 51 подобного осложнения, которые у 19 (38%) пациентов привели к летальному исходу [31].

Опасность гематологических осложнений заставила многие развитые страны отказаться от метамизола [32, 33]. Так, в США он не используется с 1977 г. [34]. В Европе поворотным моментом в судьбе этого лекарства стало крупное эпидемиологическое исследование IAAAS (International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study), четко подтвердившее связь между приемом метамизола и развитием миелотоксических реакций [35, 36]. И хотя этот препарат и сегодня сохраняет позицию популярного дешевого анальгетика в России, Испании, Польше, Бразилии, а также ряде других государств Европы, Южной Америки и Африки, его значение, несомненно, уходит в прошлое.

В 1949 г. линия пиразолоновых производных достигла своей конечной точки – в клиническую практику вошел фенилбутазон, обладавший, по мнению современников, самым мощным противовоспалительным действием среди всех представителей группы НПВП [20, 37]. В нашей стране он был широко известен под коммерческим названием «Бутадион», а также в виде комбинации с аминифеназоном («Реопирин»).

При регулярном применении фенилбутазон давал отличный клинический эффект, что сделало его одним из наиболее многообещающих средств для лечения ревматических заболеваний (РЗ) воспалительной природы, таких как ревматоидный артрит (РА), подагра и болезнь Бехтерева [38]. К сожалению, первые же годы его клинического использования показали, что фенилбутазон в полной мере обладает главным недостатком пиразолоновых производных – высокой миелотоксичностью. В начале 50-х годов XX в. была отмечена серия случаев тяжелого агранулоцитоза и апластической анемии, возникших после приема этого препарата и закончившихся летальным исходом [39–41]. Кроме того, фенилбутазон может считаться первым НПВП, для которого было четко доказано наличие ulcerогенности. Ведь если негативное действие аспирина на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) долгое время оценивалось как «раздражающее», то про фенилбутазон уже в начале 50-х годов было известно, что он способен вызывать язвы, кровотечения и перфорации [42–44]. Естественно, что в подавляющем большинстве стран фенилбутазон был запрещен к использованию у людей и перешел в ветеринарную практику [37]. В СССР, а в последующем в России этот препарат был разрешен, но с указанием на возможные риски и лишь в виде кратковременного курса; кроме того, широко применялись (и остаются доступными до настоящего времени) его локальные формы [7].

Одновременно с производными пиразолона на фармакологический рынок вышел предшественник парацетамола – фенацетин (анилиновое производное), синтезированный талантливым американским биохимиком Н.Н. Morse в 1878 г. Это лекарство также оказалось долгожителем, «продержавшись» в клинической практике почти 100 лет [45]. Комбинированные препараты, содержащие фенацетин в сочетании с аспирином или пиромидоном, а также кофеин (в том числе знаменитые советские «тройчатка» и цитрамон), использовались в качестве популярного безрецептурного анальгетического и жаропонижающего средства с 20-х по 80-е годы XX в. [46–50]. К сожалению, фенацетин при длительном применении способен вызывать тяжелую нефропатию и по-

вышать риск развития рака мочевого пузыря, что и стало, в конце концов, причиной прекращения его использования [49, 51].

Таким образом, в последние годы XIX в. – еще до появления аспирина – врачи располагали целым спектром коммерческих препаратов из группы НПВП. Например, в российской аптечной сети, по данным «Реальной энциклопедии медицинских наук» на 1896 г., кроме салициловой кислоты и ее натриевой соли, имелись салициламид, антипирин и салипирин (комплексный препарат салицилата и антипирина). Помимо острой ревматической лихорадки, при которой эффект салицилатов считался едва ли не специфичным, эти препараты назначались при самых разных патологических состояниях, сопровождающихся болью и лихорадкой, например при туберкулезе и брюшном тифе [52].

Для того чтобы понять значение салицилатов для медицины конца XIX в., будет уместно привести здесь весьма эмоциональное описание первого опыта применения этого средства при «остром сочленовном ревматизме», о котором рассказал основоположник российской терапевтической школы С.П. Боткин (1887). «Вот таким образом мы и лечили то тем, то другим средством, помогали иногда несомненно, но все-таки знали, что мы не хозяева этой болезни, не можем вести ее так, как бы желали, а попадаем удачно по случайности. Так стояло дело, когда менее 10 лет назад появилось первое заявление о салициловой кислоте. Как теперь помню, что накануне еще получения берлинских газет, где было сообщено об этом, я разбирал публично больную с острым сочленовным ревматизмом, на следующий же день рассказал об этом новом средстве, которое тут же было прописано. Это был случай крайне эффективный – такой, каких я, к сожалению, потом не видел ни разу; женщина, буквально не шевелившая ни рукой, ни ногой, не дававшая даже дотронуться до больных суставов, была показана мной на следующей лекции, через сутки после назначения салициловой кислоты, на ногах и без лихорадки. Более блестящего эффекта трудно себе и представить...» [11].

Однако к тому времени врачи успели познакомиться не только с достоинствами, но и с недостатками НПВП. Так, еще в 1894 г. в *British Medical Journal* (BMJ) было опубликовано масштабное исследование, представляющее собой анализ спонтанных сообщений (всего 217) о побочных эффектах, возникающих на фоне жаропонижающих препаратов – антипирина, фенацетина и антифебрина (ацетанилид). Подавляющее большинство этих осложнений, которые по сути проявлялись клиническими признаками интоксикации, было связано со значительными передозировками или нецелевым использованием этих лекарств [53].

Была отмечена и другая проблема – диагностировать истинные осложнения терапии очень непросто, если существенная часть продаваемых лекарств *оказываются подделкой*. Так, департамент здравоохранения Нью-Йорка, проведя в 1903 г. инспекцию 300 аптек в различных частях города, обнаружил, что лишь 1/5 часть (!) продаваемого фенацетина представляла собой чистый препарат. Для получения своих «грязных денег» большинство фармацевтов были готовы продавать опасные для здоровья больных кустарные смеси, с минимальным количеством действующей субстанции и массой балластных веществ [54].

Но наибольшее внимание врачей того времени привлекали проблемы, возникающие при использовании столь ценных для лечения острой ревматической лихорадки салицилатов. В упомянутой выше «Реальной энциклопедии медицинских наук» 1896 г. в разделе, посвященном салициловой кислоте, имеется описание гастродуоденальных побочных эффектов этого препарата — гастралгии и диспепсических явлений. Их появление связывалось в большей степени с местным раздражающим эффектом салицилатов, однако в то же время сообщается, что, «по мнению некоторых авторов... изменения в желудке могут представлять картину более глубоких анатомических изменений». Было указано, что прием салицилатов может приводить к развитию желудочного кровотечения [52].

Для уменьшения местного повреждающего действия первые НПВП использовались в виде специальных лекарственных форм — облаток и капсул, которые рекомендовалось принимать после еды. Считалось также, что переносимость этих препаратов может улучшиться при использовании их с газированными напитками: «...в Америке салициловую кислоту прописывают исключительно с шипучими напитками (сельтерская вода, Виши, иногда с шампанским)» [52]. В то же время использование противозвонных средств, имевшихся в распоряжении врачей того времени (препараты висмута, антациды, атропин), для профилактики осложнений со стороны ЖКТ, по всей видимости, еще не практиковалось.

Очевидно, имелась явная потребность в «улучшении» салицилатов, что стало причиной появления аспирина. Согласно официальной легенде, его создателем был молодой немецкий биохимик Феликс Гофман (Felix Hoffmann), работавший в экспериментальной лаборатории фирмы «Байер». Им двигало благородное стремление помочь своему отцу, который страдал хроническим заболеванием суставов (вероятно, РА) и нуждался в регулярном приеме обезболивающих препаратов. С этой целью он принимал салициловую кислоту — она давала определенное облегчение, но при этом вызывала выраженные гастралгии. Ацетилсалициловая кислота (АСК), по замыслу Гофмана, должна была стать более эффективной и безопасной альтернативой старому лекарству. Его работа увенчалась успехом в 1897 г., а руководитель лаборатории, Генрих Дрезер (Heinrich Dreser), в должной мере оценив открытие своего сотрудника, прозорливо поддержал дальнейшие исследования. В итоге всего через два года — уже в 1899 г. — новый препарат, получивший название «Аспирин» (от *acetyl* и *spiräure*, старинного немецкого наименования таволги), был запатентован и начал использоваться в клинической практике [1, 4–6].

Однако по мнению английского ученого Walter Sneader, эта история слишком красива и проста, чтобы быть правдой. В своей статье, опубликованной в 2000 г. в авторитетном издании BMJ, он представил альтернативную версию открытия «чудесного лекарства» [55].

Проблема заключается в том, что Феликс Гофман не подтвердил свои приоритеты соответствующим патентом (этого не позволяла юридическая практика, принятая на фирме «Байер»). Более того, Гофман никогда не настаивал на том, что именно он является создателем аспирина, а информация о его роли в этом открытии появилась в печати лишь в 1934 г.

В то же время в 1949 г. свои права на «чудесное» лекарство предъявил Артур Эйхенгрюн (Arthur Eichengrün), также работавший в исследовательской лаборатории «Байер» в конце XIX — начале XX вв. Он заявил, что синтез данной субстанции — его заслуга; более того, он дал ей «путевку в жизнь», проведя первые клинические испытания. И действовал он втайне от Дрезера и даже вопреки ему, поскольку «прозорливый» начальник не только не считал аспирин перспективным лекарством, но был уверен, что тот обладает выраженной кардиотоксичностью. Чтобы доказать обратное, Эйхенгрюн поставил эксперимент на себе, принимая аспирин в больших дозах в течение нескольких недель, а затем тайно передал новый препарат своему другу-стоматологу для испытаний. Первый же опыт применения аспирина продемонстрировал потрясающие результаты. Ведь помимо жаропонижающего действия новое лекарство — что было сюрпризом — оказалось прекрасным анальгетиком.

В дальнейшем пути Артура Эйхенгрюна и компании «Байер» разошлись, талантливый ученый занялся собственным бизнесом, вероятно, вполне успешным. Но судьба его сложилась трагически — он был евреем и не успел покинуть Германию после прихода к власти Гитлера. В итоге Эйхенгрюн лишился всего и сам едва не погиб, попав во время войны в концлагерь.

«Байер», превратившаяся в 30-е годы XX в. в мощный фармацевтический концерн, стала одной из многих коммерческих компаний, активно поддержавших своими финансами фашистский режим в Германии. Новым правителям требовались свидетельства приоритета немецкой научной мысли во всех отраслях человеческого знания, и аспирин — «чудо-лекарство», используемое во всем мире, — как нельзя лучше подходил для этой цели. Естественно, что нацистскому руководству не могло понравиться, что участие в открытии этого препарата принимал еврей. Поэтому об Эйхенгрюне предпочли забыть, а на роль создателя аспирина «назначили» чистокровного немца Феликса Гофмана.

Следует отметить, что, помимо аспирина, Гофман считается создателем диацетилморфина (героина). По сути, он лишь осуществил ресинтез этой субстанции, открытой за 23 года до этого (в 1874 г.) английским химиком Alder Wright. Однако именно фирма «Байер» вывела этот препарат на фармакологический рынок, и он на протяжении нескольких десятилетий свободно продавался в аптеках Европы и Америки под торговой маркой этой компании — в качестве *эффективного противокашлевого средства и не вызывающего привыкания аналога морфина* (!) [55].

Конечно, вскоре после появления статьи W. Sneader фирма «Байер» опубликовала пресс-релиз, в котором представленная BMJ информация опровергалась и заявлялось, что каких-либо сомнений в том, что именно Гофман является создателем аспирина, быть попросту не может. Тем не менее ситуация остается неясной до настоящего времени. Следует отметить, что в годы Второй мировой войны репутация «Байер» (входившей тогда в состав фармацевтического концерна IG Farben) сильно пострадала. Мало того что они активно поддерживали своими финансами нацистский режим, эту фирму обвиняли в использовании рабского труда заключенных концлагерей и производстве отравляющих газов (в том числе недоброй памяти «Циклона-Б») [56].

Как бы то ни было, аспирин появился на мировом фармакологическом рынке и быстро завоевал доверие врачей и пациентов. Особую популярность он получил во время печально известной пандемии гриппа 1918–1919 гг. (так называемая испанка). Необходимо отметить, что это заболевание характеризовалось очень высокой летальностью, и это, по мнению ряда современных экспертов, отчасти могло быть связано именно с широким применением в качестве жаропонижающего средства аспирина и салициловой кислоты. Ведь в начале XX в. врачи еще мало знали о побочных эффектах этих препаратов и нередко назначали их в огромных дозах (до 30 г/сут!). Одним из проявлений интоксикации салицилатами является геморрагический отек легких – патология, которая часто становилась причиной гибели больных «испанкой» [57].

Аспирин около 70 лет оставался важнейшим (наравне с пиразолоновыми производными) НПВП. Например, в 70-е годы XX в. в Великобритании ежегодно потреблялось почти 2 тыс. тонн аспирина (в среднем по 2 таблетки в неделю на *каждого* жителя) [49]. Еще в начале 90-х годов в отечественных и западных руководствах по ревматологии аспирин рекомендовался как препарат первой линии для проведения обезболивающей и противовоспалительной терапии при суставной патологии [58, 59].

В 1996 г. в газете «Медицинские новости» была опубликована статья с характерным названием «Аспирина нужно много», представлявшая анализ фармакологического рынка Москвы, показавший, что аспирин уверенно занимал первое место по уровню продаж среди всех обезболивающих и противовоспалительных препаратов, опережая все другие НПВП [60].

Аспирин, в отличие от своего предшественника салицилата натрия, действительно значительно эффективнее и субъективно лучше переносится. Однако именно чрезвычайно широкое повсеместное использование «удобного и надежного» аспирина породило проблему НПВП-обусловленной гастропатии в ее нынешнем популяционном масштабе, которая в начале 90-х годов прошлого века рассматривалась некоторыми исследователями как настоящая эпидемия. По мнению известных британских клинических фармакологов Д. Лоуренса и П. Бенитта, высказанному еще в 1987 г., «если бы в настоящее время пришлось вводить ацетилсалициловую кислоту, маловероятно, что кто-либо из ответственных лиц набрался бы смелости разрешить ее продажу населению» [49].

К 60-м годам прошлого века аспирин уже не покрывал высокую потребность в анальгетических и противовоспалительных препаратах; их дефицит особенно остро ощущался после запрещения или существенного ограничения применения весьма эффективных, но небезопасных производных пиразолона. Поэтому во второй половине XX в. фармакологическая промышленность разработала и внедрила в клиническую практику огромное количество НПВП, различающихся по эффективности, переносимости и удобству применения. Среди них можно выделить появившийся в начале 60-х годов индометацин – препарат, обладающий, по всей видимости, наиболее мощным противовоспалительным действием среди всех НПВП, но вызывающий значительное число нежелательных эффектов [61]. Почти одновременно с индометацином в клиническую практику вошел ибупрофен – препарат, который в «безрецептур-

ной» дозировке (до 1600 мг/сут) является наиболее безопасным «традиционным» НПВП [62]. И, конечно, нельзя не отметить диклофенак натрия (он появился в 1974 г. под названием «вольтарен»), который надолго стал общепризнанным «золотым стандартом» среди всех препаратов группы НПВП по соотношению эффективность/переносимость [63].

Изучение гастродуоденальных осложнений, возникающих на фоне приема НПВП, продолжалось в течение всего периода использования этих лекарств. То, что аспирин может вызывать структурное повреждение слизистой оболочки желудка, было доказано еще в 30-е годы XX в. В 1938 г. британские ученые A. Douthwaite и G. Lintott представили в журнале Lancet первое изображение «аспириновых» эрозий слизистой оболочки, полученное при проведении жесткой эндоскопии желудка [64]. В 1958 г. французские ученые M. Levrat и R. Lambert опубликовали статью, в которой провели анализ 52 случаев гастродуоденальных язв и желудочно-кишечных кровотечений, возникших у пациентов, принимавших аспирин [65]. В начале 60-х годов французские исследователи представили в медицинской печати еще ряд работ, касавшихся изучения лекарственных язв ЖКТ [66–68].

Тем не менее исследование НПВП-ассоциированной патологии ЖКТ долгое время не привлекало большого внимания мировой медицинской общественности. Это может объясняться рядом причин, как объективного, так и субъективного характера. **В течение длительного времени НПВП при лечении ревматических заболеваний использовались не столь широко, как в настоящее время.** Так, в нашей стране активное применение этих лекарств рассматривалось в основном в контексте лечения «острого ревматизма», причем для терапии этого заболевания в СССР долгое время использовался салициловый натрий. О патогенетической роли этого средства пишут И.А. Нестеров и Я.А. Сигидин в своей монографии «Клиника коллагеновых болезней» (1966). При этом в разделе, посвященном лечению ревматизма, они отмечают: «Большинство советских специалистов считает средней суточной дозой для взрослых в острой фазе болезни 8–10–12 г». Кстати, роль аспирина для купирования острой ревматической лихорадки (который, казалось бы, представляется гораздо более удобным лекарством, чем салицилаты) оценивается в этой монографии достаточно скромно: «Одним из хороших заменителей салицилового натрия может служить аспирин, обладающий хорошим противовоспалительным действием и гораздо реже вызывающий побочные явления. Его суточная доза 4–5–6 г» [69].

При хронических же РЗ обезболивающие и противовоспалительные препараты обычно не назначались, уступая место физиотерапевтическим и курортным методам лечения и реабилитации. Американский ученый R. Cecil в 1929 г. в своей статье, посвященной проблеме РЗ у пожилых пациентов, пишет: «Дегенеративные артриты лечатся теплом, массажем и физиотерапией» [70].

Ведущие российские ученые начала XX в., несмотря на обилие в аптечной сети (как мы указывали выше) эффективных противовоспалительных препаратов, достаточно скептически относились к их применению при тех нозологических формах, при которых, казалось бы, они прямо показаны. Так, профессор Н.А. Вельяминов, говоря о лечении острого подагрического артрита, заключает:

«Препараты салициловой кислоты остаются без влияния, кроме aspirin'a, который иногда действует как болеутоляющее». В отношении терапии «хронических прогрессирующих полиартритов» (очевидно, РА), он пишет: «Первый симптом, с которым приходится бороться, — это боли. Как и при других артритах, боли умеряются иногда приемами aspirini, antipygini, phenacetini и т. п., иногда в тяжелых случаях приходится прибегать к наркотическим и преимущественно к инъекциям морфия...» [71]. Профессор Н.Ф. Голубов более категоричен в отношении применения НПВП при подагре: «При подагрических приступах я никогда не видел заметного эффекта от салициловых препаратов; в этом я согласен с скептическим отношением Minkovki'ro; Ebstein же хвалит салициловый натр, но он дает его до 10 гр. в день — дозу, на которую я не решался у своих, обычно немолодых сердцем, больных». О возможности применения НПВП для лечения болезни, которую он обозначает как «первичный (идиопатический) хронический, прогрессирующий, обезображивающий (деформирующий) и даже, по терминологии Vgluzon'a, пернициозный полиартрит», он даже не упоминает [72].

Любопытно, что в материалах *Первого Всесоюзного съезда ревматологов*, прошедшего в начале 1971 г., не было ни одного сообщения, посвященного НПВП [73].

При этом НПВП-ассоциированная патология ЖКТ была изучена достаточно слабо. До создания и внедрения в клиническую практику фиброэндоскопов выявление поверхностных изменений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, таких как неглубокие язвы и эрозии, было весьма затруднено и часто невозможно. В то время диагностика язвенной болезни опиралась, прежде всего, на рентгенологическое исследование, а этот метод давал возможность определять лишь большие язвы и рубцовую деформацию желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). У врачей тогда еще не было серьезной настороженности в отношении риска развития НПВП-гастропатии. Поэтому данная патология, вероятно, в подавляющем большинстве случаев не диагностировалась, а хронологическая связь между развитием серьезных осложнений — кровотечения и перфорации язв — и приемом НПВП зачастую не фиксировалась.

В ряде случаев гастродуоденальные язвы, возникшие на фоне приема НПВП, могли быть связаны с другими факторами — влиянием основного заболевания или иных лекарственных средств. Так, в течение длительного времени очень опасными для ЖКТ считались глюкокортикоиды (ГК), а диагноз «стероидные язвы» был весьма распространенным [74–76]. В настоящее время способность ГК вызывать язвы представляется сомнительной, и можно предположить, что подавляющее число случаев так называемых стероидных язв было связано с неучтенным приемом салицилатов и пиразолоновых производных.

Начало серьезного повсеместного изучения НПВП-ассоциированной патологии приходится на 70–80-е годы прошлого века. В это время организаторы здравоохранения отметили угрожающее увеличение популяционной частоты опасных гастродуоденальных осложнений, что четко совпадало с ростом продаж НПВП. Данные эпидемиологических исследований показали, что больные с хроническими РЗ (основные потребители этих лекарств) гибнут от желудочно-кишечных кровотечений и перфорации язв в два раза чаще, чем люди в общей популяции. Стало оче-

видно, что львиная доля серьезных кровотечений из ЖКТ определяется не естественными причинами, а приемом НПВП. Так, по широко цитируемым данным, в США на 1997 г. от этой патологии погибло 16 500 больных, что превышало число летальных исходов от таких социально значимых заболеваний, как астма и лимфогранулематоз. Затраты на лечение данной патологии достигали миллиардов долларов [77–82].

Важным фактором, определившим начало повсеместного изучения проблемы НПВП-гастропатии в 70-е годы XX в., стало внедрение в клиническую практику гибких эндоскопов. Новая техника позволяла проводить объективную и полную оценку состояния слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ у всех больных, имеющих соответствующие показания, и диагностировать патологию, которую часто «пропускала» стандартная рентгенография. Первые серийные фиброэндоскопы были выпущены японской фирмой OLYMPUS в 1966 г. [83, 84], а уже в начале 70-х годов появились многочисленные описания эрозий, язв и кровотечений, выявленных эндоскопическими методами у больных, принимавших НПВП [85–87].

Считается, что термин «НПВП-гастропатия» («NSAID-gastropathy») для описания патологии слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, возникающей на фоне приема НПВП и характеризующейся развитием эрозий и язв, был впервые предложен S. Roth и R.E. Bennett в 1987 г. [88]. Однако термин «гастропатии» для обозначения лекарственной патологии ЖКТ использовался и ранее. Так, еще в 1968 г. в Румынии была опубликована статья с характерным названием: «Medicamentous ulcer or medicamentous **gastropathy?**» (выделено нами. — *Авт.*) [89]. Но только в конце 80-х годов прошлого века этот термин завоевал признание среди большинства исследователей, занимавшихся данной проблемой. Целью его использования являлось разграничение НПВП-ассоциированной патологии и гастрита — патологии, связанной с воспалением слизистой оболочки желудка [90].

Необходимо отметить, что вопрос классификации НПВП-гастропатии до настоящего времени вызывает определенную дискуссию. Так, в западной медицинской литературе термины «пептическая язва» (peptic ulcer) и «язвенная болезнь» (ulcer disease) часто рассматриваются как синонимы. Исходя из этого закономерным является использование диагноза «язвенная болезнь» для определения рецидивирующей пептической язвы у пациентов, длительно принимающих НПВП. Классическим выражением такого подхода является высказывание известного американского гастроэнтеролога D. Graham, которое он сделал еще в 1996 г.: «Важнейшими причинами развития язвенной болезни являются *Helicobacter pylori* и прием НПВП» [91]. В то же время многие отечественные гастроэнтерологи отказываются признавать нозологическую самостоятельность НПВП-гастропатии, предлагая отнести ее к широкому кругу (не слишком определенному) «симптоматических» язв.

Наиболее известной классификацией эрозивно-язвенных изменений, возникающих у пациентов, которые принимают НПВП, является классификация F. Lanza, основанная на балльной оценке патологии, выявляемой при эндоскопическом исследовании, — от единичных геморрагий до осложненных язв, — и позволяющая унифицировать

данные эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) [92]. Эта техническая система в различных модификациях использовалась во многих исследованиях гастродуоденальной переносимости НПВП. Однако, являясь сугубо описательной, эта классификация не имеет в своей основе ни этиологического, ни патогенетического обоснования, объединяя, по сути, нередко различную патологию.

Исследования 80–90-х годов прошлого века позволили охарактеризовать основные особенности НПВП-индуцированных гастропатий – преимущественную локализацию изменений в антральном отделе желудка и умеренно выраженную субъективную симптоматику (зачастую – ее полное отсутствие, так называемые немые язвы) [88, 90].

Среди многочисленных исследователей проблемы НПВП-гастропатии следует выделить группу американских ученых – J. Fries и соавт. Они занимались длительным наблюдением когорты больных РА (база данных ARAMIS) и, вероятно, первыми четко обосновали значимые факторы риска НПВП-гастропатии – язвенного анамнеза, пожилого возраста, сопутствующего приема ГК и др. Кстати, именно расчеты J. Fries и его последователей позволили оценить популяционный масштаб проблемы гастродуоденальных осложнений НПВП. По крайней мере, *предполагаемое* число больных РА в США, ежегодно умирающих от осложнений со стороны ЖКТ (16,5 тыс. в год – число, которое затем цитируется практически всеми авторами, писавшими о данной проблеме), было определено именно в этом исследовании [93, 94].

В середине 90-х годов было подтверждено крайне важное положение о различной ulcerогенности различных НПВП. В 1996 г. в BMJ была опубликована статья D. Henry и соавт., в которой были представлены данные метаанализа крупнейших исследований переносимости этих препаратов. В этой работе была представлена градация наиболее известных представителей группы НПВП в зависимости от гастродуоденальной токсичности, причем минимальная (1) была признана за низкими дозами ибупрофена, максимальная – за азапропазоном, толметином и кетопрофеном; аспирин же и индометацин занимали средние позиции [95].

Российские ученые не оставались в стороне от мировой тенденции и также уделяли значительное внимание проблеме НПВП-ассоциированной патологии ЖКТ [96, 97]. В 1971 г. в журнале «Клиническая медицина» была опубликована передовая статья В.Х. Василенко и соавт. «Влияние некоторых противоревматических средств на слизистую оболочку желудка» [98]. Эта работа представляет собой обзор отечественных и зарубежных исследований по проблеме медикаментозных гастропатий. Данная публикация является свидетельством того, что проблема серьезных гастродуоденальных осложнений, связанных с приемом НПВП, уже в те времена была известна и изучалась российскими учеными. Помимо данных о патологии ЖКТ, связанной с влиянием салицилатов и аспирина, авторы приводят сведения по ulcerогенности относительно новых по тем временам НПВП – ибупрофена и индометацина. Индометацин (в то время он использовался для лечения артрита в дозах 200–300 мг/сут) представлялся авторам обзора как наиболее опасный из НПВП в плане развития желудочно-кишечных кровотечений и перфорации язв. Несомненно, большой интерес вызывали так называемые

стероидные язвы. По влиянию ГК на слизистую оболочку ЖКТ в то время имелся весьма большой материал, полученный в работах зарубежных и российских ученых. Интересно, что уже тогда авторы отмечали противоречивость данных об ulcerогенности этих препаратов.

Среди российских исследований этого периода следует выделить работу М.А. Ясиновского и Н.А. Остапчука (1968), посвященную изучению местного раздражающего действия растворов салицилатов, аспирина, бутадiona, пирамидона, гидрокортизона на слизистую оболочку рта, желудка и прямой кишки у людей и собак, в том числе на изолированном по Павлову желудке [99].

В 1973 г. в Москве прошел симпозиум, посвященный использованию в ревматологической практике нового препарата из группы НПВП – ибупрофена. На нем активно обсуждались вопросы гастродуоденальной токсичности НПВП. При этом в выступлениях российских ученых – В.А. Насоновой, Л.Н. Денисова и др., проводивших клинические испытания данного препарата, был представлен подробный анализ влияния ибупрофена на ЖКТ [100].

В 1975 г. были опубликованы результаты многолетней совместной работы российских ревматологов и гастроэнтерологов (Г.В. Цодиков, Л.Н. Денисов, Т.Ф. Акимова и др.), посвященной оценке повреждающего действия НПВП и ГК на слизистую оболочку желудка. Это исследование включало анализ эндоскопической картины верхних отделов ЖКТ и гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки антрального отдела, тела и дна желудка у 94 больных РА, ревматизмом и системной склеродермией. Влияние различных препаратов изучалось как на макро-, так и на микроскопическом уровне, в том числе и в динамике, с определением специфических особенностей подобного воздействия. Авторы указывают, что было суммарно исследовано 550 кусочков слизистой оболочки желудка. На основании полученных данных отмечено: «...аспириновые язвы желудка и ДПК представляют собой нечто иное, чем обычные язвы при язвенной болезни» [101].

В 1973 г. О.Н. Минушкин защитил кандидатскую диссертацию, посвященную лекарственным гастропатиям у больных с «коллагеновыми заболеваниями». В 70-х годах Г.В. Цодиков продолжил фундаментальное исследование желудочно-кишечных осложнений, связанных с аспирином. Помимо эндоскопического исследования ЖКТ и гистологического изучения состояния слизистой оболочки желудка, данная работа включала анализ повреждения эпителиоцитов на ультраструктурном уровне [102].

Следующим этапом изучения лекарственных гастропатий является работа А.В. Калинина, основанная на большом клиническом материале и посвященная анализу так называемых симптоматических гастродуоденальных изъязвлений [103]. Труды Г.В. Цодикова и А.В. Калинина позволили сформулировать интересную концепцию патогенеза лекарственных гастропатий – «спровоцированные язвы». Согласно этой теории, НПВП сами по себе (за редким исключением) не вызывают развития язв, а лишь провоцируют рецидив данной патологии у больных, страдающих язвенной болезнью (по ряду причин не диагностированной ранее).

*Огромную роль в создании современной концепции при-
менения НПВП как ведущего компонента столь необходимой*

в ревматологической практике симптоматической терапии сыграла В.А. Насонова. Под ее руководством и при ее личном участии проводилась активная работа по оценке эффективности и безопасности этого класса лекарств [104–106].

Блестящей иллюстрацией успехов советских ученых в этом направлении стал конгресс Европейской антиревматической лиги (EULAR), состоявшийся в 1985 г. в Москве [107].

Здесь необходимо отметить, что крупный международный конгресс, проходивший в СССР в годы разгара «холодной войны», был сам по себе небывалым событием. Кроме того, В.А. Насонова — известный советский научный руководитель — была избрана президентом EULAR (1979–1981) — международной организации, основными участниками которой были представители капиталистических стран. Этот факт четко показывает, что научный мир признает заслуги великих людей вне зависимости от политической конъюнктуры.

Клинические достижения и проблемы, связанные с использованием НПВП в ревматологической практике, широко обсуждались на Московском конгрессе EULAR. Теоретическим и практическим аспектам применения этого класса противоревматических средств было посвящено несколько симпозиумов, прошедших в рамках этого мероприятия. Некоторые из сообщений советских ученых представляют большой интерес и сегодня — например, работа Е.С. Цветковой, А.П. Бурдейного и Я.А. Сигидина «Использование высоких доз вольтарена при ревматических заболеваниях». В этом исследовании был показан значительный противовоспалительный потенциал диклофенака при назначении его в *супратерапевтических дозах* (300 мг/сут) [107].

Именно В.А. Насонова стала инициатором программы по изучению НПВП-гастропатии, начатой в НИИР РАМН. Она создала эндоскопическую службу Института, что позволило не только обеспечить своевременное выявление лекарственной патологии верхних отделов ЖКТ, но и активно участвовать в научных программах и клинических исследованиях, в которых необходимым диагностическим методом была ЭГДС [108].

В 1985 г. под редакцией В.А. Насоновой был опубликован 4-й выпуск информационного издания «Современные проблемы ревматологии». Эта работа представляется чрезвычайно важной, поскольку в ней дана общая концепция применения НПВП, не утратившая своего значения до наших дней [109]: *«При лечении ревматических заболеваний нестероидные противоревматические, или быстродействующие, препараты являются препаратами первого ряда. Они обеспечивают относительно быстрое снижение воспалительной активности и создают предпосылку для действия так называемых базисных, или медленно действующих препаратов»*. При этом указывается, что «...большинство РЗ требует непрерывного, длительного, практически постоянного лечения, что нередко не учитывается клиницистами. Опыт показывает, что успех терапии больных этого профиля достигается лишь при умелом использовании как новых, так и старых НПВП, с учетом применения эффективных дозировок, строго индивидуального подхода к назначению этих лекарственных средств, обязательно принимая во внимание их эффективность и переносимость каждым конкретным больным».

Поворотным моментом в изучении НПВП-ассоциированной патологии ЖКТ стало открытие J. Vane в 1971 г. механизма действия этих препаратов [110]. Теперь, когда было определено основное звено патогенеза НПВП-гастропатии — блокада циклооксигеназы (ЦОГ) и снижение локального синтеза простагландинов (ПГ), являющихся важным регулятором цитопротективного потенциала слизистой оболочки ЖКТ, — появилась возможность разработки методик ее специфического лечения и профилактики [111].

В начале 80-х годов прошлого века фирма Searl создала мизопростол (сайтотек) — синтетический аналог ПГЕ₂, который являлся специфическим антагонистом негативного влияния НПВП на слизистую оболочку ЖКТ. Выполненные в 1985–1986 гг. клинические испытания показали его хороший потенциал для лечения и профилактики лекарственного поражения ЖКТ [112–114]. Для окончательного подтверждения эффективности мизопростола для профилактики НПВП-гастропатии было проведено масштабное 6-месячное исследование MUCOSA, включавшее более 8 тыс. пациентов. Новый препарат оказался весьма действенным — в сравнении с плацебо, он значительно снижал риск развития клинически выраженных язв, кровотечений и перфораций [115].

Этот успех сделал сайтотек препаратом первой линии для лечения и профилактики НПВП-индуцированных гастропатий. На основе мизопростола были созданы комбинированные лекарственные средства, содержащие НПВП, такие как артротек, содержащий 50 мг диклофенака натрия и 200 мкг мизопростола [116].

К сожалению, мизопростол имеет ряд существенных недостатков, в первую очередь, плохую переносимость (он часто вызывает диспепсию и диарею). Достаточно высокая стоимость препарата, нежелательные эффекты и неудобная схема применения существенно ограничили его использование в реальной клинической практике. А после появления на фармакологическом рынке селективных ингибиторов ЦОГ 2 и начала широкого использования в качестве гастропротекторов ингибиторов протонной помпы (ИПП) звезда мизопростола быстро закатилась [117].

Параллельно с мизопростолом для лечения и профилактики НПВП-индуцированных гастропатий стали использовать новые противоязвенные средства. После открытия J. Black в 1972 г. H₂-гистаминорецепторов в лечении банальной язвенной болезни произошла настоящая революция. В клиническую практику вошли H₂-блокаторы — мощные антисекреторные препараты, позволявшие достигать рубцевания пептических язв у большинства больных [118, 119]. Язвенная болезнь из тяжелого страдания, требующего длительной госпитализации, сложного комплексного лечения и нередко — хирургического вмешательства, превратилась для большинства пациентов в амбулаторное заболевание. Вполне естественно было использовать при НПВП-гастропатии H₂-блокаторы — сначала циметидин, а затем более эффективный и обладавший значительно лучшей переносимостью ранитидин.

Первые результаты были весьма обнадеживающими. В ранних публикациях, представляющих данные неконтролируемых исследований, эффективность H₂-блокаторов достигала 80–90% [120, 121]. Однако исследования, проведенные в соответствии с правилами доказательной меди-

цины, позволили осветить истинное положение дел. Классические многоцентровые контролируемые двойные слепые исследования M. Lancaster-Smith и соавт. [122] и G. Tildesley и соавт. [123] показали, что H₂-блокаторы (ранитидин) эффективны при НПВП-гастропатии лишь в тех случаях, если язвы локализовались в ДПК. При язвах желудка (а такая локализация патологии типична для НПВП-гастропатии) эффективность ранитидина не превышала действие плацебо.

Более удачным «гастропротектором» оказался фамотидин. Масштабное исследование, проведенное в Европе, показало, что этот представитель H₂-блокаторов может быть эффективным средством для профилактики НПВП-индуцированных язв и эрозий. Однако профилактический эффект фамотидина был значимым лишь при использовании его в большой дозе — 80 мг/сут, в то время как обычная профилактическая доза — 40 мг/сут — не превосходила плацебо [124].

Ситуация изменилась коренным образом, когда было открыто ключевое звено синтеза кислоты желудочного сока (K⁺H⁺-АТФаза, так называемая протонная помпа) [125, 126]. Вскоре в аптечной сети Европы появился значительно более мощный, чем H₂-блокаторы, антисекреторный препарат — первый ИПП омепразол, созданный фармакологами шведской фирмы «Астра» [127]. ИПП быстро заняли ведущее место в терапии кислотозависимых заболеваний и стали необходимым компонентом режимов антихеликобактерной терапии, являющихся основой современной терапии *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни [128].

Омепразол и его ближайшие родственники лансопразол и пантопразол весьма эффективны для лечения и профилактики НПВП-индуцированных язв и эрозий, локализованных как в желудке, так и в ДПК. По своему лечебному потенциалу они значительно превосходят H₂-блокаторы, что было подтверждено данными ряда масштабных исследований — в частности, ASTRONAUT (омепразол против ранитидина) [129].

ИПП по многим параметрам оказались лучше аналогов ПГ. Отличным подтверждением этого факта стало исследование OMNIUM, в ходе которого проводилось сравнение омепразола и мизопростола, причем последний использовался в стандартной дозировке — 200 мкг 4 раза в сутки для лечения и 200 мкг 2 раза в сутки для профилактики. Согласно полученным результатам, представитель ИПП в целом был столь же эффективен для лечения и профилактики НПВП-гастропатии, как и мизопростол, однако лучше купировал диспепсические явления и значительно реже вызывал побочные эффекты [130].

Последним из «гастропротекторов», призванных для решения проблемы НПВП-гастропатии, стал эзомепразол (чистый S-стереоизомер омепразола). Он зарекомендовал себя как весьма мощное средство для лечения язвенной болезни, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а также профилактики и лечения осложнений со стороны ЖКТ, связанных с приемом НПВП [131]. Так, серия длительных и масштабных клинических испытаний эзомепразола у больных, получавших НПВП, подтвердила эффективное снижение частоты эндоскопических язв, желудочно-кишечных кровотечений и выраженности диспепсии [132–134].

Однако даже столь мощные препараты не могут решить всех проблем. Ведь назначение ИПП, как показыва-

ют клинические испытания и реальный опыт, — далеко не полная гарантия устранения риска осложнений со стороны ЖКТ на фоне приема НПВП. Кроме того, ИПП, как и все эффективные лекарства, небезразличны для человеческого организма. Хотя обычно они прекрасно переносятся и редко вызывают побочные эффекты, тем не менее при их длительном использовании могут наблюдаться такие осложнения, как повышение риска инфекций верхних дыхательных путей и кишечника, а также развития остеопороза и остеопоротических переломов костей [135].

Есть и другая сторона проблемы желудочно-кишечных осложнений, которая стала нам видна лишь в последние годы. Дело в том, что мы получаем все больше информации о негативном влиянии НПВП на нижележащие отделы ЖКТ. Специфическим осложнением этих препаратов является повышение проницаемости стенки тонкой кишки и развитие хронического воспаления, которые приводят к субклиническим диапедезным кровотечениям и экссудации белка, с последующим развитием железодефицитной анемии (ЖДА) — так называемая НПВП-энтеропатия. На этом фоне нередко отмечается появление множественных геморрагий, эрозий и язв. Кроме того, прием НПВП существенно повышает риск развития серьезных кровотечений и перфорации тонкой и толстой кишки, а также может приводить к формированию характерных стриктур («мембраны») [136–138].

Однако эта патология была долгое время скрыта от нас, ведь тонкая кишка до последнего времени была настоящей terra incognita гастроэнтерологии. Лишь широкое внедрение в клиническую практику нового метода диагностики — капсульной эндоскопии — позволило осознать, что кишечные осложнения НПВП не менее значимы, чем НПВП-гастропатия, и возникают с сопоставимой частотой [138, 139].

Как ни жаль, но ИПП, столь удобные и эффективные в отношении патологии верхних отделов ЖКТ, абсолютно бесполезны для профилактики НПВП-энтеропатии [137].

Важнейшим этапом изучения влияния НПВП на ЖКТ стало открытие изомеров ЦОГ. Параллельные исследования ряда научных групп, проводившиеся в конце 80-х — начале 90-х годов XX в., позволили выявить биохимическое различие между «структурным» ферментом (ЦОГ 1), и его индуцируемой формой — ЦОГ 2. Первый из них постоянно «работает» в клетках многих тканей человеческого организма, поддерживая в них необходимую концентрацию ПГ, выполняющих функцию поддержания гомеостаза, — определяя, например, цитопротективные свойства желудочной слизи или тонус артериол почек. ЦОГ 2 синтезируется клетками воспалительного ответа в очагах тканевого повреждения; ее задача — синтез ПГ, выполняющих здесь роль медиаторов воспаления и боли [140–142].

Теперь стал понятен основной механизм терапевтического действия НПВП — они блокируют ЦОГ 2, что обеспечивает анальгетический и противовоспалительный эффект. Негативное же влияние НПВП на ЖКТ определяется их **неселективностью** в отношении ЦОГ 2, т. е. их способностью подавлять, помимо этого «патологического» фермента, столь важный для поддержания защитного потенциала слизистой оболочки фермент ЦОГ 1 [143, 144].

Новые знания дали возможность объяснить феномен различной ulcerогенности НПВП. Наиболее опас-

ными являются те препараты, которые способны уже в малой концентрации блокировать ЦОГ 1 (например, кетопрофен и индометацин), т. е. иметь низкое соотношение ЦОГ 1/ЦОГ 2-ингибирующей способности. Напротив, препараты, у которых соотношение ингибирующей активности оказывалось более высоким (ибупрофен в небольших дозах, диклофенак, ацеклофенак), демонстрируют относительно меньший риск осложнений со стороны ЖКТ.

Открытие основного механизма действия НПВП сделало возможной разработку нового, более совершенного класса этих препаратов, которые были бы способны избирательно подавлять активность «плохой» ЦОГ 2, не влияя на работу «хорошей» ЦОГ 1. Таким образом, по замыслу своих создателей, селективные ингибиторы ЦОГ 2 (с-НПВП) должны были обладать достоинствами старых, традиционных препаратов, но при этом были бы лишены их основного недостатка – негативного влияния на ЖКТ. И эта смелая идея была блестяще воплощена в жизнь [143, 144].

Следует отметить, что НПВП, преимущественно блокирующие ЦОГ 2 (нимесулид и этодолак), появились еще в середине 80-х годов, т. е. до открытия этого изофермента, но причина их преимущества была тогда еще неясной.

Первым «истинным» представителем с-НПВП был объявлен мелоксикам (Mobic®, Boerenher Ingelheim), появление которого было воспринято мировой медицинской общественностью с огромным энтузиазмом [145]. Продвижение нового препарата сопровождалось мощной рекламной кампанией (в частности, в ней активно участвовал сам лорд Джон Вейн), при этом доказательства эффективности и безопасности нового лекарства основывались на результатах чрезвычайно масштабных, невиданных ранее клинических испытаний. Так, для подтверждения лучшей переносимости мелоксикама в сравнении с диклофенаком и пироксикамом были проведены исследования MELISSA и SELECT, суммарно включавшие более 16 тыс. пациентов [146, 147].

К сожалению, мелоксикам не оправдал тех надежд, которые на него возлагали, и не стал «безопасным аспирином», которого так ждали клиницисты. Конечно, это добротный, эффективный препарат, обладающий хорошей переносимостью. Но, как показал опыт его длительного применения, существенного снижения опасных осложнений со стороны ЖКТ, прежде всего кровотечений, при его использовании не произошло [148]. Более того, сегодня мы знаем, что этот препарат не является, строго говоря, селективным ингибитором ЦОГ 2 (его селективность не превышает аналогичный показатель для диклофенака) [149, 150].

Однако научная мысль шла вперед, и в конце 90-х годов XX в. на сцену вышли истинные селективные ингибиторы ЦОГ 2, так называемые коксибы – рофекоксиб, целекоксиб, вальдекоксиб, парекоксиб, лумирококсиб и эторикоксиб [151].

Появление каждого из этих препаратов сопровождалось масштабными клиническими испытаниями, в сравнении с которыми даже MELISSA и SELECT представляются достаточно скромными. Ведь доказательства достоинств «коксибов» базировались на таких работах, как 3-месячное рандомизированное клиническое исследование (РКИ) SUCCESS-1, где целекоксиб сравнивался с напроксеном и диклофенаком (в него были вовлечены более

13 тыс. больных), или 18-месячная программа MEDAL – сравнение эторикоксиба в дозе 60 или 90 мг и диклофенака 150 мг, где число участников составило более 34 тыс. (!) [152, 153].

Кроме этого, каждый из «коксибов» прошел проверку в ходе клинических работ, в которых все пациенты до и после назначения препаратов проходили эндоскопический контроль, причем число участников этих «эндоскопических» исследований достигало 1,5 тыс. [154–156].

Эти исследования, как и дальнейший опыт реальной клинической работы, со всей очевидностью показали, что проблема НПВП-ассоциированных осложнений со стороны ЖКТ еще далека от своего решения. Конечно, «коксибы» существенно реже вызывают язвы, кровотечения и диспепсию, чем старые НПВП. Однако полностью исключить возможность развития опасных желудочно-кишечных осложнений при использовании с-НПВП не удается, особенно в том случае, если их назначают лицам, имеющим серьезные факторы риска [134, 157, 158].

Тем не менее поначалу с-НПВП представлялись гораздо более совершенным инструментом лечения боли и воспаления, в сравнении с традиционными НПВП. Ведь помимо снижения риска развития НПВП-гастропатии применение «коксибов» (по крайней мере, целекоксиба) позволяет во многом устранить опасность лекарственного повреждения тонкого и толстого кишечника.

Так, в 2010 г. были опубликованы результаты РКИ CONDOR. В его ходе 4481 больной РА или ОА, имеющие факторы риска НПВП-гастропатии (язвенный анамнез или возраст старше 60 лет), но при этом не инфицированные *H. pylori*, в течение 6 мес принимали целекоксиб 400 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут + омепразол 20 мг. Согласно полученным данным, комбинация «традиционного» НПВП и ИПП отчетливо уступала по своей безопасности с-НПВП. Число серьезных осложнений *на всем протяжении ЖКТ* при использовании комбинации оказалось достоверно выше: язвы желудка и ДПК возникли у 20 и 5 больных, железодефицитная анемия – у 77 и 15, а отмена лечения из-за осложнений со стороны ЖКТ потребовалась 8 и 6% больных соответственно ($p < 0,001$) [159].

Мало кто мог предположить, что появление «коксибов» на мировом фармакологическом рынке сыграет в судьбе всего класса НПВП роковую роль. Последующие события связаны с *онкологическим* исследованием APPROVe, в котором создатели рофекоксиба пытались доказать (и, как оказалось, вполне успешно), что их препарат способен предупреждать рецидивы аденомы толстой кишки. Работа должна была длиться 3 года, однако она была прервана, когда организаторы отметили, что среди 2585 участников РКИ намечилось отчетливое повышение частоты инфаркта миокарда. Выяснилось, что это опасное осложнение в 2 раза чаще возникало у больных, принимавших рофекоксиб, чем среди получавших плацебо, – 45 и 25 случаев соответственно [160]. Это могло оказаться случайностью, если бы аналогичные проблемы не были отмечены при проведении РКИ VIGOR, законченного за 5 лет до этого. В том исследовании, продолжавшемся 6 мес, сравнивались эффективность и безопасность рофекоксиба и напроксена у 8076 больных РА. Основная цель работы – подтвердить, что новый препарат существенно безопаснее для ЖКТ, чем традиционное средство, – была достигнута. Число кровотечений, перфораций и клинически выраженных язв составило 1,4 и 0,6 на 100 пациенто-лет соответ-

венно ($p < 0,001$). Однако инфаркт миокарда был отмечен у 0,4 и 0,1% больных, т. е. в 4 раза чаще при приеме рофекоксиба [161]. Тогда этому неприятному факту не придали глобального значения, тем более что число летальных случаев в группах рофекоксиба и напроксена не различалось. Но после обнародования результатов APPROVe скрывать информацию о кардиотоксичности рофекоксиба было уже немислимо.

Разразилась настоящая катастрофа, получившая позднее название «кризис коксибов». Дело в том, что рофекоксиб за короткое время приобрел большую популярность и стал одним из наиболее назначаемых НПВП; в США его получали десятки миллионов людей, преимущественно пожилого возраста. То, что популярный анальгетик («безопасный аспирин», как его называли) мог повышать риск развития потенциально летального сердечно-сосудистого осложнения, вызвало бурные эмоции, и не

только среди медицинской общественности, но и в средствах массовой информации [162–164].

В итоге рофекоксиб был изъят из обращения. Но «тень» от злосчастного лекарства упала на все «коксибы», а затем и НПВП в целом. Тогда-то врачи вспомнили (а многие узнали впервые), что НПВП способны вызывать не только проблемы со стороны ЖКТ, но и целый комплекс сердечно-сосудистых осложнений — дестабилизацию артериальной гипертензии, прогрессирование сердечной недостаточности и, самое главное, сосудистый тромбоз. Это осложнение, как и НПВП-гастропатия, является «класс-специфическим» и связано с вмешательством в систему ЦОГ 1/ЦОГ 2. Коагуляционное равновесие в кровеносных сосудах определяется синтезом двух биологически активных субстанций — тромбосана А2, который образуется в тромбоцитах и отвечает за их агрегацию (ЦОГ 1-зависимый процесс) и его антагониста простаглицина, кото-

Основные этапы истории нестероидных противовоспалительных препаратов

- XVI в. до н. э. (3500 лет назад). Первое упоминание об использовании коры ивы в качестве жаропонижающего средства (папирус Эберса, Древний Египет).
- V–IV в. до н. э. Описание применения коры ивы для лечения лихорадки в трудах Гиппократов.
- XVII в. Начало широкого использования в Европе первого «официального» жаропонижающего средства – хинина – при малярии и других лихорадочных состояниях.
- 1763 г. Первое «клиническое испытание» экстракта коры ивы у лихорадящих больных в качестве дешевого аналога хинина (Эдвард Стоун).
- 1825–1829 гг. Выделение салициловой кислоты из экстракта коры ивы.
- 1860 г. Разработка методики промышленного синтеза салициловой кислоты (Адольф Кольбе).
- 1883 г. Создание первого синтетического НПВП из группы производных пиразолона – феназона (Людвиг Кнорр). 1884 г. – начало продаж нового препарата (Антипирин).
- 1893 г. Создание аминафеназона (Амидопирин, Пирамидон).
- 1894 г. Первое крупное исследование лекарственных осложнений, возникающих при использовании НПВП (феназон, ацетанилид, фенацетин).
- 1896 г. Первое упоминание в российских источниках об осложнениях со стороны ЖКТ, возникающих при использовании салициловой кислоты.
- 1897 г. Создание аспирина (Феликс Гофман, Генрих Дрейзе, Артур Эйхенгрюн).
- 1922 г. Начало использования метамизола (анальгин). 1935 г. – первое описание агранулоцитоза при использовании этого препарата.
- 1938 г. Первое описание эндоскопической картины повреждения слизистой оболочки желудка при использовании аспирина A. Douthwait и J. Lintoff (Lancet).
- 1948 г. Начало использования фенилбутазона (бутадион).
- 50–60-е годы XX в. Множественные сообщения о гематологических осложнениях при использовании аминафеназона и фенилбутазона. Серии наблюдений тяжелых осложнений со стороны ЖКТ при использовании фенилбутазона и аспирина.
- 1963 г. Появление индометацина.
- 1965 г. Начало применения ибупрофена.
- Конец 60-х – начало 70-х годов XX в. Начало использования фиброэндоскопов для диагностики НПВП-ассоциированной патологии ЖКТ.
- 70–80-е годы XX в. Отказ или существенное ограничение использования пиразолоновых производных во многих развитых странах мира.
- 1971 г. Джон Вейн открывает циклооксигеназу (ЦОГ) и определяет основной механизм действия НПВП (блокада синтеза простаглицидов).
- 1974 г. Начало использования диклофенака (Вольтарен).
- 1987 г. Появление термина «НПВП-гастропатия» (S. Roth и R. Bennet).
- 1985 г. Появление синтетического аналога ПГЕ2 мизопростола (сайтотек) – специального средства, созданного для лечения и профилактики НПВП-гастропатии.
- Начало 90-х годов XX в. Сравнительные исследования мизопростола, H₂-блокаторов и ингибиторов протонной помпы для лечения и профилактики НПВП-гастропатии.
- 1990–1991 гг. Открытие ЦОГ 2 и формирование предпосылок для создания селективных ингибиторов ЦОГ 2.
- 1995 г. Появление мелоксикама как первого селективного ингибитора ЦОГ 2. Масштабные исследования MELISSA и SELECT.
- 1999–2001 гг. Появление истинных селективных ингибиторов ЦОГ 2 («коксибы»). Масштабные исследования VIGOR, CLASS, SUCCESS, TARGET и др.
- 2001 г. Начало использования капсульной эндоскопии для изучения НПВП-энтеропатии.
- 2002 г. Появление последнего представителя «коксибов» – эторикоксиба.
- 2004 г. В ходе онкологического исследования APPROVe выявлено существенное повышение частоты инфаркта миокарда у больных, получавших рофекоксиб. Пересмотр вопроса сердечно-сосудистой безопасности рофекоксиба и прекращение его продаж. Начало «кризиса коксибов».
- 2006 г. Публикация данных наиболее крупного и длительного за всю историю исследования эффективности и безопасности НПВП (программа MEDAL: эторикоксиб 90 и 60 мг против диклофенака 150 мг; около 34 700 больных, средняя длительность 1,5 года).
- С 2005 г. по настоящее время. Активная работа клиницистов и эпидемиологов для определения реальной частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при использовании различных НПВП. Создание современной концепции применения этих препаратов с учетом связанных с ЖКТ и сердечно-сосудистых факторов риска.

рый вырабатывается эндотелием сосудов (ЦОГ 2-зависимый процесс). с-НПВП блокируют синтез простаглицина, не влияя при этом на образование тромбосана. Они, таким образом, оказывают действие, противоположное эффекту низких доз аспирина, используемого для профилактики тромбозов. При неблагоприятных обстоятельствах это может усиливать активацию, агрегацию и адгезию тромбоцитов, повышая тем самым риск образования тромба [165–167].

После кризиса медицинское сообщество без сожаления отказалось от многих «коксибов», уже вошедших в клиническую практику. Так, единственный парентеральный препарат этой группы – парекоксиб – покинул фармакологический рынок вскоре после того, как выяснилось, что при его использовании у больных после кардиохирургических операций увеличивается риск инфаркта и инфекционных осложнений [168]. Вальдекоксиб, как оказалось, был способен вызывать тяжелые кожные реакции (эпидермальный некролизис, синдром Стивенса–Джонсона) [169]. Продажа лумирококсиба – препарата, прошедшего перед своим появлением многоплановую проверку, включая серию длительных, хорошо организованных исследований (в которых участвовала и Россия), – была прекращена после того, как в Австралии у 8 больных после его приема развились серьезные гепатотоксические реакции. В двух случаях это привело к смерти, а еще в двух потребовало трансплантации печени. После этого австралийские, а затем и европейские контролируемые органы предпочли отказаться от нового препарата [170, 171].

Опасение перед сердечно-сосудистыми осложнениями остановило дальнейшее создание с-НПВП. Проблема заключается в том, что применение этих препаратов у лиц, имеющих определенный риск развития сердечно-сосудистой патологии (а таких, к сожалению, большинство среди пожилых потребителей НПВП) [172], должно сочетаться с антитромботической терапией. Однако применение антитромботических средств, таких как низкие дозы аспирина, фактически сводит на нет «безопасность» с-НПВП в отношении ЖКТ. Например, в исследовании CLASS было показано, что частота развития желудочно-кишечных

кровотечений и перфораций язв у больных, принимавших цекоксиб совместно с антиагрегантными дозами аспирина, и у пациентов, получавших «классические» НПВП (ибупрофен и диклофенак), практически не различалась – 2,01 и 2,12% соответственно [158].

Оказалось, что практикующим врачам легче вернуться к «старым добрым» неселективным НПВП, используя при необходимости хорошо известную гастропротективную терапию, чем обращаться к новым, небезопасным для сердечно-сосудистой системы препаратам. Поэтому продажи «коксибов» во всем мире существенно снизились, а интерес к «традиционным» НПВП возродился [173–175].

Попытки создать новые, улучшенные препараты этой группы пока не привели к революционным результатам. Так, не стал популярным препарат лекофелон (комбинированный ингибитор ЦОГ 2 и липооксигеназы), не получил широкого распространения – несмотря на удачные клинические испытания – напроксен, содержащий донатор NO-группы (напроксинод) [176–180].

Вероятно, ключ к решению проблемы НПВП-ассоциированных осложнений лежит не в создании революционных лекарств, обладающих совершенно иными свойствами, чем их предшественники, а в рациональном использовании тех знаний и возможностей, которые есть на сегодняшний день. Индивидуальный подбор НПВП с учетом сердечно-сосудистых и связанных с ЖКТ факторов риска, а также использование стандартных мер профилактики может и сегодня обеспечить высокий уровень безопасности анальгетической терапии. По этому пути пошли, например, фармакологи фирмы «Астра Зенека», создавшие комбинированный препарат на основе напроксена (препарата с наименьшим риском для сердечно-сосудистой системы) и эзомепразола, призванного снизить до минимума опасность осложнений со стороны ЖКТ. Первые клинические исследования подтверждают достоинства нового лекарства [181].

Тем не менее проблема рационального применения НПВП, прежде всего связанная с необходимостью снижения частоты осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы, во втором десятилетии XXI в. остается столь же актуальной, как и несколько десятилетий назад.

ЛИТЕРАТУРА

- Vane J. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. *J Physiol Pharmacol* 2000;51(4 Pt 1):573–86.
- Hebbes C., Lambert D. Non-opioid analgesics. *Anaesth Intens Care Med* 2011;12(2):69–72.
- Brune K. The early history of non-opioid analgesics. *Acute Pain* 1997;1:33–40.
- Pasero G., Marson P. A short history of anti-rheumatic therapy. II. Aspirin. *Reumatismo* 2010;62(2):148–56.
- Schrör K. 100 years of successful drug discovery. The history of aspirin. *Pharm Unserer Zeit* 2009;38(4):306–13.
- Norn S., Permin H., Kruse P., Kruse E. From willow bark to acetylsalicylic acid. *Dan Medicinhist Arbog* 2009;37:79–98.
- Reyburn H., Mtove G., Hendriksen I., Von Seidlein L. Oral quinine for the treatment of uncomplicated malaria. *Brit J Med* 2009;339:2066.
- Харкевич Д.А. Фармакология. М.: Медицина, 1987.
- Academy of Medicine: November 15, 1842. Treatment of rheumatism by the sulphate of quinine. *Prov Med J Retrospect Med Sci* 1842;5(113):175.
- Jones H. Nitrate of potash and quinine as febrifuges. *Br Med J* 1873;1(635):224–5.
- Боткин С.П. Об остром сочленовном ревматизме. Лекция четвертая. В кн.: Общие основы клинической медицины СПб., 1897 (цит. по: Боткин С.П. Клинические лекции. Т.2. М.: Медгиз, 1950).
- Kaiser H. From the plant to chemistry – the early history of «rheumatic medication». *Z Rheumatol* 2008;67(3):252–62.
- Stone E. An account of the success of the bark of the willow in the cure of agues. *Philosophical Transactions* 1764;53:195–200.
- Foster B. Clinical remarks on a case of acute rheumatism treated by salicin. *Br Med J* 1876;2(832):746–7.
- Maclagan T. The treatment of acute rheumatism by salicin. *Lancet* 1876;1:342–3 & 383–4 (цит по: Volmink J. (2005). The willow as a Hottentot (Khoikhoi) remedy for rheumatic fever. *JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation*. <http://www.jameslindlibrary.org>).
- Marson P., Pasero G. The Italian contributions to the history of salicylates. *Reumatismo* 2006;58(1):66–75.
- Lafont O. From the willow to aspirin. *Rev Hist Pharm (Paris)* 2007;55(354):209–16.
- Lindsey A., Jeskey H. The Kolbe-Schmitt reaction. *Chem Rev*

- 1957;57(4):583–620.
19. Cash J. Introduction to a discussion on carbolic acid and its allies, including antipyrin and antifebrin. *Br Med J* 1888;2(1453):975–82.
 20. Brogden R. Pyrazolone derivatives. *Drugs* 1986;32(Suppl. 4):60–70.
 21. Аминофеназон. <http://ru.wikipedia.org>
 22. Norregaard S. The use of pyramidon in the treatment of rheumatic fever. *Acta Med Scand* 1947;128(5):486–8.
 23. Bologna N., Alcozer G. Endovenous therapy with aminophenazone of rheumatic and articular diseases. *Arch Maragliano Patol Clin* 1950;5(6):1279–93.
 24. Andres G., Farinella A. Amidopyrine gentisate in the treatment of rheumatism. *Minerva Med* 1956;47(3–4):50–2.
 25. Leibowitz S. Fatal agranulocytosis following ingestion of aminopyrine. *N Y State J Med* 1948;48(16):1838–40.
 26. Brunner D., Schindell E. Relationship between derivatives of amidopyrine and agranulocytosis. *Sang* 1954;25(9):983–9.
 27. Плоткин В. Острое отравление пирамидоном. *Тер арх* 1965;37(9):112–4.
 28. Myslak Z., Musialowicz E. Pyramidon toxicity: analysis of 36 cases of acute poisoning. *Pol Tyg Lek* 1972;27(1):16–9.
 29. Metamizole. <http://en.wikipedia.org/wiki/Metamizole>
 30. Edwards J., Meseguer F., Faura C. et al. Single-dose dipyrone for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3:CD003227.
 31. Anonymous. Aminopyrine, dipyrone and agranulocytosis. *Canad Med Ass J* 1964;91:1229–30.
 32. Garcia S., Canoniero M., Lopes G., Soriano A. Metamizole use among Hispanics in Miami: report of a survey conducted in a primary care setting. *South Med J* 2006;99(9):924–6.
 33. Ушкалова Е.А., Астахова А.В. Проблемы безопасности анальгина. *Фарматека* 2003;1(64):53–7.
 34. Hamerschlag N., Cavalcanti A. Neutropenia, agranulocytosis and dipyrone. *Sao Paulo Med J* 2005;123(5):247–9.
 35. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Risk of agranulocytosis and aplastic anemia study: relation to drug use with special reference to analgesics. *JAMA* 1986;256:1749–57.
 36. Schonhofer P. Dipyrone (Metamizol): Restored to good repute? *Internistische Praxis* 1999;39:184–5. <http://www.essentialdrugs.org/edrug>
 37. Phenylbutazone. <http://en.wikipedia.org/wiki/Phenylbutazone>
 38. Kuzell W., Schaffarzik R., Brown B., Mankle E. Phenylbutazone (butazolidin) in rheumatoid arthritis and gout. *J Am Med Assoc* 1952;149(8):729–34.
 39. Hinz C., Lamont-Havers R., Cominsky B., Gaines L. Agranulocytosis following use of phenylbutazone (butazolidin); report of a case. *J Am Med Assoc* 1953;151(1):38–9.
 40. Etes A., Jacobson A. Fatality due to agranulocytosis following use of phenylbutazone (butazolidin). *J Am Med Assoc* 1953;151(8):639–40.
 41. Procter J., Evans R. Toxic effects of phenylbutazone. *Lancet* 1953;1(6769):1047.
 42. Krainin P. Gastric ulcer with massive hemorrhage following use of phenylbutazone; report of a case. *J Am Med Assoc* 1953;152(1):31–2.
 43. Beutler E., Bergenstal D. Perforated duodenal ulcer with neutropenia and death in a patient receiving phenylbutazone therapy. *Gastroenterology* 1953;25(1):72–4.
 44. Poinso R., Monges H., Toci J., Allegre S. Perforation of latent gastric ulcer after four injections of phenylbutazone. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 1954;70(19–20):693–4.
 45. Phenacetin. <http://en.wikipedia.org/wiki/Phenacetin>
 46. Гук И.Н. Противовоспалительные средства в клинике внутренних болезней. *ФАРМиндекс-Практик* 2001;(2):41–71.
 47. Botting R. Antipyretic therapy. *Front Biosci* 2004;9:956–66.
 48. Australian experience of analgesia in the mid 20th century. <http://samhs.org.au/>
 49. Лоуренс Д., Бенитт П. Клиническая фармакология. Т.1. М.: Медицина, 1991;656 с.
 50. Цитрамон. <http://lekarstvennik.ru/spravochnik-lekarstv/tsitramon>
 51. Андросова С.О., Николаев А.Ю. Анальгетическая нефропатия. *Ревматология* 1984;2:54–7.
 52. Реальная энциклопедия медицинских наук. Под ред. А. Eulenburg, издавалась в 1894–1902 гг. Т.17. СПб., 1986.
 53. Leech D., Hunter W. An inquiry regarding the importance of ill-effects following the use of antipyrin, antifebrin, & phenacetin conducted by the therapeutic committee of the British Medical Association. *Br Med J* 1894;1(1724):85–90.
 54. New York's phenacetin. *Cal State J Med* 1903;1(4):97.
 55. Sneader W. The discovery of aspirin: a reappraisal. *BMJ* 2000;321(7276):1591–4.
 56. Bayer. <http://en.wikipedia.org/wiki/Bayer>
 57. Starke K. Salicylates and pandemic influenza mortality, 1918–1919. *Pharmacology, Pathology, and Historic Evidence. Clin Infect Dis* 2009;49(9):1405–10.
 58. Диагностика и лечение внутренних болезней. Под ред. проф. Е.Е. Гогина. Т.1. М.: Медицина, 1996.
 59. Справочник Харрисона по внутренним болезням. Под ред. К.Дж. Иссельбехера, Е. Браунвальда. М.: Медицина, 1997.
 60. Мазуров Н. Аспирина нужно много. *Мед новости* 1996;13(28):10.
 61. Hart F., Boardman P. Indometacin: a new non-steroidal anti-inflammatory agent. *Br Med J* 1963;2(5363):965–70.
 62. Boardman P., Nuki G., Hart F. Ibuprofen in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1967;26(6):560–1.
 63. Meyers O., Quantock O., Joubert P. et al. A multicentre trial of Voltaren in the treatment of rheumatoid arthritis. *S Afr Med J* 1974;48(48):2013–7.
 64. Douthwaite A., Lintott G. Gastroscopic observation of effect of aspirin and certain other substances on stomach. *Lancet* 1938;2:1222–5.
 65. Levrat M., Lambert R. Digestive hemorrhages & gastroduodenal ulcers caused by aspirin; concerning 52 cases. *Presse Med* 1958;66(87):1945–8.
 66. Busson A., Bourdon R., Bard M., Bismuth V. Radio-clinical aspects of medicamentous gastro-duodenal ulcers. *Arch Mal Appar Dig Mal Nutr* 1964;53:614–21.
 67. Darvill F., Voegtline J., Hoffman G. Multiple peptic ulcers after salicylate ingestion. *Northwest Med* 1966;65(6):495–7.
 68. Roth J. Role of drug in production of gastroduodenal ulcer. *JAMA* 1964;187:419–22.
 69. Нестеров И.А., Сигидин Я.А. Клиника коллагеновых болезней. М.: Медицина, 1966.
 70. Сесил Р. Артриты и старость. *Bull New York Acad Med* 1929; Jan (цит. по: *Acta rheumatica*. Государственное медицинское издательство, 1929; вып. 1).
 71. Вельяминов Н.А. Учение о болезнях суставов. Л.: Руководства и научные пособия для высшей школы, 1924.
 72. Голубов Н.Ф. Нозология заболеваний суставов. Итоги сорокалетних наблюдений. В кн.: *Acta Medica*, вып. 11. Харьков: Научная мысль, 1926.
 73. Материалы Первого всесоюзного съезда ревматологов. М., 1971.
 74. Kier J., Gendel B., Rich J. Perforated peptic ulcer during cortisone administration. *Am Pract Dig Treat* 1953;4(8):510–2.
 75. Литвинов Л.Д., Литвинова М.Р. Гастроинтестинальные язвы, связанные с различными типами гормональной терапии (обзор литературы). *Пробл эндокрин гормонотер* 1963;9:110–2.
 76. Turner F. Steroid ulcer. Report of 28 cases with review of literature and discussion of pathogenesis. *J Maine Med Assoc* 1965;56:72–82.
 77. Silverstein F., Feld A., Gilbert D. Upper gastrointestinal tract bleeding. Predisposing factors, diagnosis, and therapy. *Arch*

- Intern Med 1981;141(3 Spec No):322–7.
78. Gabriel S., Bombardier C. NSAID induced ulcers. An emerging epidemic? *J Rheumatol* 1990;17(1):1–4.
 79. Fries J. NSAID gastropathy: the second most deadly rheumatic disease? Epidemiology and risk appraisal. *J Rheumatol* 1991;28 (Suppl.):6–10.
 80. Ward M., Fries J. Trends in antirheumatic medication use among patients with rheumatoid arthritis, 1981–1996. *J Rheumatol* 1998;25(3):408–16.
 81. Griffin M. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury. *Am J Med* 1998;104(3A):23–9.
 82. Singh G., Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol* 1999;56(Suppl.):18–24.
 83. Morrissey J., Tanaka Y., Thorsen W. The relative value of the Olympus model GT-5 gastrocamera and Olympus model GT-F gastrocamera fiberscope. *Gastrointest Endosc* 1968;14(4):197–200.
 84. Persyko L., Swift J., Venkatachalam B. et al. Diagnosis of pathological changes in the stomach by gastroscopy: still and cine colour photography using a new fiberoptic gastroscop. *Can Med Assoc J* 1969;100(23):1067–75.
 85. Valman H., Parry D., Coghill N. Lesions associated with gastroduodenal haemorrhage, in relation to aspirin intake. *Br Med J* 1968;4(5632):661–3.
 86. Edmar D. Effects of salicylates on the gastric mucosa as revealed by roentgen examination and the gastrocamera. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1971;11(1):57–64.
 87. Phillips S. Gastric and duodenal ulceration associated with aspirin ingestion. *Gastrointest Endosc* 1973;19(4):169–71.
 88. Roth S., Bennett R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Recognition and response. *Arch Intern Med* 1987;147(12):2093–100.
 89. Rebedea D. Medicamentous ulcer or medicamentous gastropathy? *Med Interna (Bucur)* 1969;21(7):877–80.
 90. Roth S. From peptic ulcer disease to NSAID gastropathy. An evolving nosology. *Drugs Aging* 1995;6(5):358–67.
 91. Graham D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and ulcers: where we stand. *Am J Gastroenterol* 1996;91(10):2080–6.
 92. Lanza F., Royer G., Nelson R. Endoscopic evaluation of the effects of aspirin, buffered aspirin, and enteric-coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. *N Engl J Med* 1980;303:136–8.
 93. Fries J., Miller S., Spitz P. et al. Toward an epidemiology of gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Gastroenterology* 1989;96(2 Pt 2 Suppl.):647–55.
 94. Fries J., Miller S., Spitz P. et al. Identification of patients at risk for gastropathy associated with NSAID use. *J Rheumatol* 1990;20(Suppl.):12–9.
 95. Henry D., Lim L., Garcia Rodriguez L. et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563–6.
 96. Ивашкин В.Т. Патогенез гастропатий, обусловленных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Рос журн гастроэнтерол гепатол* 1994;1:11–4.
 97. Гребнева Л.С., Насонова С.В., Цветкова Л.И. Побочные эффекты лечения нестероидными противовоспалительными средствами и пути их коррекции. *Клин мед* 1997;5:42–5.
 98. Василенко В.Х., Цодиков Г.В., Минушкин О.Н. Влияние некоторых противоревматических средств на слизистую оболочку желудка. *Клин мед* 1971;1:3–9.
 99. Ясиновский М.А., Остапчук Н.А. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта во время антиревматической терапии. *Тер арх* 1968;40(9):17–25.
 100. Денисов Л.Н., Сидельникова С.М., Павленко Т.М. и др. Опыт клинического изучения брүфена в ревматологической практике. В сб.: Результаты клинического изучения лекарственного препарата брүфена. М., 1973;27–32.
 101. Цодиков Г.В., Денисов Л.Н., Акимова Т.Ф. и др. Слизистая оболочка желудка при действии на нее противоревматических медикаментов – аспирина, индометацина, брүфена, преднизолона. *Вопр ревматол* 1975;4:38–45.
 102. Цодиков Г.В. Механизм и диагностика повреждений желудка, возникающих при лечении противоревматическими препаратами (клинико-морфологическое и экспериментальное исследование): Автореф дис. ... д-ра мед наук. М., 1978.
 103. Калинин А.В. Симптоматические гастродуоденальные язвы: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1987.
 104. Насонова В.А., Карасева Н.М., Хватов В.Б., Сигидин Я.А. Цитогенетическое исследование пациентов с ревматизмом в процессе лечения аспирином. *Тер арх* 1972;44(3):26–33.
 105. Насонова В.А., Матулис А.А., Трофимова Т.М. Проблемы терапии заболеваний суставов (в соответствии с данными 4-го Конгресса ревматологов ГДР, Веймар, сентябрь, 11–13, 1974). *Тер арх* 1975;47(5):116–22.
 106. Насонова В.А., Муравьев Ю.В., Насонов Е.Л. и др. Мультицентровое исследование эффективности и безопасности длугит-крема у больных с остеоартрозом. *Тер арх* 1995;67(6):48–50.
 107. 10-й Европейский конгресс ревматологов. Тез. докладов. М., 1983.
 108. Насонова В.А., Сигидин Я.А., Муравьев Ю.В. и др. Исследование использования препарата Артротек для лечения ревматических заболеваний. *Тер арх* 1995;67(1):34–8.
 109. Современные проблемы ревматологии. Под ред. В.А. Насоновой. М.: ВНИИМИ, 1985;61 с.
 110. Vane J. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971;231(25):232–5.
 111. Botting R. Vane’s discovery of the mechanism of action of aspirin changed our understanding of its clinical pharmacology. *Pharmacol Rep* 2010;62(3):518–25.
 112. Dajani E., Nissen C. Gastrointestinal cytoprotective effects of misoprostol. Clinical efficacy overview. *Dig Dis Sci* 1985;30(11 Suppl.):194–200.
 113. Silverstein F., Kimmey M., Saunders D. et al. Gastric protection by misoprostol against 1,300 mg of aspirin. An endoscopic dose-response study. *Am J Med* 1987;83(1A):32–6.
 114. Watkinson G., Akbar F. Misoprostol in peptic ulcer disease. *Prostaglandins* 1987;33(Suppl.):78–92.
 115. Silverstein F. New strategies for the prevention of serious upper GI complication from NSAIDs: lessons from the MUCOSA trial. *New Stand Arthr Care* 1996;5:2–6.
 116. Bolten W., Melo J., Stead H., Geis G. The gastroduodenal safety and efficacy of fixed combination of diclofenac and misoprostol in the treatment of osteoarthritis. *Br J Rheum* 1992;31:753–8.
 117. Fries J., Kristen N., Bennet M. et al. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2004;50:2433–40.
 118. Black J., Duncan W., Durant C. et al. Definition and antagonism of histamine H₂-receptors. *Nature* 1972;236(5347):385–90.
 119. Brimblecombe R., Duncan W., Durant G. et al. The pharmacology of cimetidine, a new histamine H₂-receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 1975;53(3):435–6.
 120. Simon V., Bergdolt H., Dammann H., Muller P. Ranitidine in the therapy and prevention of NSAR-induced (non-steroidal anti-rheumatic agents) gastroduodenal lesions in patients with rheumatism. *Z Gastroenterol* 1991;29:217–21.
 121. Robinson M., Mills R., Euler A. Ranitidine prevents duodenal ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1991;5:143–50.
 122. Lancaster-Smith M., Jaderberg M., Jakson D. Ranitidine in the treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug associated gastric and duodenal ulcers. *Gut* 1991;32:252–5.
 123. Tildesley G., Ensnullah R., Wood J. Ranitidine in the treatment

- of gastric and duodenal ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol* 1993;32:474–8.
124. Taha A., Hudon N., Hawkey C. et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996;334:1435–9.
 125. Schackmann R., Schwartz A., Saccomani G., Sachs G. Cation transport by gastric H⁺:K⁺ ATPase. *J Membr Biol* 1977;32(3–4):361–81.
 126. Fellenius E., Berglindh T., Sachs G. et al. Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking (H⁺ K⁺)ATPase. *Nature* 1981;290(5802):159–61.
 127. Müller P., Dammann H., Seitz H., Simon B. Effect of repeated, once daily, oral omeprazole on gastric secretion. *Lancet* 1983;1(8314–5):66.
 128. Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. М.: Академкнига, 2001.
 129. Yeomans N., Tulassay Z., Juhasz L. et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. N Engl J Med* 1998;338(11):719–26.
 130. Hawkey C., Karrasch J., Szczepanski L. et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. N Engl J Med* 1998;338(11):727–34.
 131. McKeage K., Blick S., Croxtall J. et al. Esomeprazole: a review of its use in the management of gastric acid-related diseases in adults. *Drugs* 2008;68(11):1571–607.
 132. Hawkey C., Talley N., Yeomans N. et al. Improvements with esomeprazole in patients with upper gastrointestinal symptoms taking non-steroidal antiinflammatory drugs, including selective COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1028–36.
 133. Scheiman J., Yeomans N., Talley N. et al. Prevention of ulcer by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs or COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2006;101:701–10.
 134. Chan F., Wong V., Suen B. et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007;369:1621–6.
 135. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Каратеев Ф.Е. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические основы дифференцированной тактики лечения. *Экспер клин гастроэнтерол* 2009;2:104–15.
 136. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами. *Тер арх* 2003;5:74–8.
 137. Goldstein J., Eisen G., Lewis B. et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3–13.
 138. Adebayo D., Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? *Postgrad Med J* 2006;82(965):186–91.
 139. Delvaux M., Gay G. Capsule endoscopy: technique and indications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22(5):813–37.
 140. Fu J., Masferrer J., Seibert K. et al. The induction and suppression of prostaglandin H₂ synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem* 1990;265(28):16737–40.
 141. Xie W., Chipman J., Robertson D. et al. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88(7):2692–6.
 142. Sirois J., Richards J. Purification and characterization of a novel, distinct isoform of prostaglandin endoperoxide synthase induced by human chorionic gonadotropin in granulosa cells of rat pre-ovulatory follicles. *J Biol Chem* 1992;267(9):6382–8.
 143. Vane J., Botting R. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res* 1995;44(1):1–10.
 144. Rainsford K. Profile and mechanisms of gastrointestinal and other side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Am J Med* 1999;107:27–36.
 145. Furst D. Meloxicam: selective COX-2 inhibition in clinical practice. *Semin Arthr Rheum* 1997;26(6 Suppl.):21–7.
 146. Hawkey C., Kahan A., Steinbrück K. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared diclofenac in osteoarthritis patients. *International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheum* 1998;37:1142–7.
 147. Dequerker J., Hawkey C., Kahan A. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large Scale Evaluation of COX inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37:946–51.
 148. Gonzalez E., Patrignani P., Tacconelli S., Rodriguez L. Variability of risk of upper gastrointestinal bleeding among nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthr Rheum* 2010;62(6):1592–601.
 149. Panara M., Renda G., Sciulli M. et al. Dose-dependent inhibition of platelet cyclooxygenase-1 and monocyte cyclooxygenase-2 by meloxicam in healthy subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;290(1):276–80.
 150. Van Hecken A., Schwartz J., Depre M. et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000;40(10):1109–20.
 151. Capone M., Tacconelli S., Sciulli M., Patrignani P. Clinical pharmacology of selective COX-2 inhibitors. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2003;16(2 Suppl.):49–58.
 152. 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.
 153. 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.
 154. Simon L., Weaver A., Graham D. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized control trial. *JAMA* 1999;282:1921–8.
 155. Emery P., Zeidler H., Kvien T. et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomized double-blind comparison. *Lancet* 1999;354:2106–11.
 156. Hunt R., Harper S., Watson D. et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol* 2003;98(8):1725–33.
 157. Laine L., Curtis S.P., 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;369:465–73.
 158. 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;84:1247–55.
 159. Chan F., Lanas A., Scheiman J. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:173–9.
 160. Bresalier R., Sandler R., Quan H. et al. for the Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVEe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *New Engl J Med*

- 2005;352(11):1092–102.
161. Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343(21):1520–8.
 162. Horton R. Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA. *Lancet* 2004;364(9450):1995–6.
 163. Lenzer J. Crisis deepens at the US Food and Drug Administration. *BMJ* 2004;329(7478):1308.
 164. Armstrong D. How the New England Journal missed warning signs on vioxx. *Wall Street Journal* 2006;15:pA1. <http://online.wsj.com/article/SB114765430315252591.html>
 165. Насонов Е.Л. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой. *Клин фармакол тер* 2003;12(1):64–9.
 166. Grosser T., Fries S., FitzGerald G. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges an opportunities. *J Clin Invest* 2006;116:41.
 167. Hermann M. Cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11(1):31–5.
 168. Nussmeier N., Whelton A., Brown M. et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;352(11):1081–91.
 169. Information for Healthcare Professionals: Valdecoxib (marketed as Bextra). FDA Alert (4/7/2005). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124649.htm>
 170. Lumiracoxib withdrawn in Australia. 14 August, 2007. <http://www.prescriber.org.uk>
 171. Press release: European Medicines Agency recommends withdrawal of the marketing authorisations for lumiracoxib-containing medicines. 13 December, 2007. <http://www.emea.europa.eu>
 172. Lanas A., Tornero J., Zamorano J. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(8):1453–8.
 173. Rahme E., Roussy J., Lafrance J. et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: is there a change in patient risk profile after withdrawal of rofecoxib? *J Rheumatol* 2011;38(2):195–202.
 174. Schneeweiss S., Glynn R., Avorn J. et al. NSAID switching and short-term gastrointestinal outcome rates after the withdrawal of rofecoxib. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18(12):1134–42.
 175. Barozzi N., Tett S. What happened to the prescribing of other COX-2 inhibitors, paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs when rofecoxib was withdrawn in Australia? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(11):1184–91.
 176. Fiorucci S., Distrutti E. COXIBs, CINODs and HBS-releasing NSAIDs: current perspectives in the development of safer non steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Med Chem* 2011;18(23):3494–505.
 177. White W., Schnitzer T., Fleming R. et al. Effects of the cyclooxygenase inhibiting nitric oxide donator naproxinod versus naproxen on systemic blood pressure in patients with osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2009;104(6):840–5.
 178. Baerwald C., Verdecchia P., Duquesroix B. et al. Efficacy, safety, and effects on blood pressure of naproxinod 750 mg twice daily compared with placebo and naproxen 500 mg twice daily in patients with osteoarthritis of the hip: a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter study. *Arthr Rheum* 2010;62(12):3635–44.
 179. Schnitzer T., Hochberg M., Marrero C. et al. Efficacy and safety of naproxinod in patients with osteoarthritis of the knee: a 53-week prospective randomized multicenter study. *Semin Arthr Rheum* 2011;40(4):285–97.
 180. Singh V., Patil C., Kulkarni S. Effect of licofelone against NSAIDs-induced gastrointestinal ulceration and inflammation. *Indian J Exp Biol* 2005;43(3):247–53.
 181. Goldstein J., Hochberg M., Fort J. et al. Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(3):401–13.

Вопросы для самоконтроля:

- Вопрос 1.** Какой препарат может считаться первым синтетическим НПВП?
- А. Диклофенак (вольтарен)
 - Б. Ацетилсалициловая кислота (аспирин)
 - В. Феназон (антипирин)
 - Г. Метамизол натрия
 - Д. Ибупрофен
- Вопрос 2.** Что стало причиной прекращения или существенного ограничения использования пиразолоновых производных в большинстве стран мира?
- А. Высокая стоимость
 - Б. Существенный риск осложнений со стороны ЖКТ
 - В. Низкая эффективность
 - Г. Миелотоксичность
 - Д. Гепатотоксичность
- Вопрос 3.** Какие препараты являются на сегодняшний день основным средством для профилактики НПВП-гастропатии?
- А. Препараты висмута
 - Б. Ингибиторы протонной помпы
 - В. H₂-блокаторы
 - Г. М-холиноблокаторы
 - Д. Мизопростол
- Вопрос 4.** Какое событие спровоцировало серьезные опасения мировой общественности в отношении кардиоваскулярной безопасности НПВП?
- А. Открытие Джоном Вейном механизма действия НПВП
 - Б. Публикация данных программы MEDAL – самого большого и длительного исследования безопасности НПВП (эторикоксиб против диклофенака)
 - В. Начало использования капсульной эндоскопии
 - Г. Внедрение в клиническую практику мелоксикама
 - Д. Прекращение продажи рофекоксиба после появления данных о повышении риска инфаркта миокарда при использовании этого препарата в исследовании APPROVe
- Вопрос 5.** Какой препарат из представленных ниже «коксибов» (селективных ингибиторов ЦОГ 2) продолжает использоваться в клинической практике?
- А. Эторикоксиб
 - Б. Рофекоксиб
 - В. Лумирококсиб
 - Г. Вальдекоксиб
 - Д. Парекоксиб

Ответы – на с. 137