

Клинические рекомендации

«Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике»

*Ассоциация ревматологов России
Российское общество по изучению боли
Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация
Российское кардиологическое общество
Ассоциация травматологов-ортопедов России
Ассоциация междисциплинарной медицины
Российская ассоциация паллиативной медицины*

Коллектив авторов:

Каратеев Андрей Евгеньевич – заведующий лабораторией гастроэнтерологических проблем у пациентов с ревматологическими заболеваниями ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой. Доктор медицинских наук.

Насонов Евгений Львович – академик РАН, директор ФГБУ научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой. Президент Ассоциации ревматологов России. Доктор медицинских наук, профессор.

Ивашкин Владимир Трофимович – академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова. Президент Российской Гастроэнтерологической Ассоциации. Доктор медицинских наук, профессор.

Яхно Николай Николаевич – академик РАН, заведующий научно-исследовательским отделом неврологии НИЦ, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета, директор научно-образовательного клинического центра неврологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова. Президент Российского общества по изучению боли. Доктор медицинских наук, профессор.

Чичасова Наталья Владимировна – профессор кафедры ревматологии ИПО Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова. Доктор медицинских наук.

Алексеева Людмила Ивановна – руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ, ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой. Доктор медицинских наук.

Карпов Юрий Александрович – первый заместитель генерального директора, заместитель генерального директора по науке ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ. Вице-президент Российского кардиологического общества. Доктор медицинских наук, профессор.

Евсеев Максим Александрович – заведующий 2-м хирургическим отделением ГБУ «Городская клиническая больница № 52» ДЗ города Москвы. Доктор медицинских наук, профессор.

Кукушкин Михаил Львович – руководитель лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли НИИ общей патологии и патофизиологии. Ответственный секретарь Российского общества по изучению боли. Доктор медицинских наук, профессор.

Данилов Андрей Борисович – профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова МЗ РФ. Доктор медицинских наук.

Воробьева Ольга Владимировна – профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова МЗ РФ. Доктор медицинских наук.

Амелин Александр Витальевич – профессор кафедры неврологии и нейрохирургии с клиникой Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им. И. П. Павлова МЗ РФ, заведующий Лабораторией нейрофизиологии и фармакологии боли института фармакологии им. А. В. Вальдмана. Доктор медицинских наук.

Новикова Диана Сергеевна – ведущий научный сотрудник лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики ФГБУ научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой. Доктор медицинских наук.

Драпкина Оксана Михайловна – профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова. Доктор медицинских наук.

Копенкин Сергей Семенович – доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Кандидат медицинских наук.

Абузарова Гюзель Рафаиловна – руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным МЗ и СР РФ при МНИОИ им. П. А. Герцена. Доктор медицинских наук.

Значение вопроса:

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

НПВП - один из основных инструментов терапии острой и хронической боли при широком круге заболеваний и патологических состояний. Использование НПВП является неотъемлемой частью работы терапевтов, ревматологов, неврологов, анестезиологов, хирургов, травматологов, гинекологов и представителей других медицинских специальностей. Масштаб применения НПВП можно оценить по уровню продаж – за 2013 г. в нашей стране было реализовано 103.777.084 упаковок этих препаратов.

НПВП эффективны и удобны в использовании, но могут вызывать серьезные осложнения - прежде всего, со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Так, по данным российских и зарубежных исследований, не менее 40-50% случаев острых кровотечений из верхних отделов ЖКТ, потребовавших эндоскопического или хирургического гемостаза, связаны с приемом НПВП [1-4].

Разработка методов действенного контроля этих осложнений, учитывая повсеместное использование НПВП, рассматривается ведущими мировыми экспертами и организаторами медицины как важная медицинская и социальная задача. Главным элементом национальных и международных рекомендаций является структурированный подход для назначения НПВП, с учетом

клинических особенностей заболеваний и фармакологических свойств конкретных препаратов из этой группы.

Следует учесть, что в России имеются особенности назначения анальгетической терапии, которые определяют важность формирования таких рекомендаций. Так, в нашей стране отсутствует практика последовательного подхода к обезболивающей терапии, когда в качестве препарата «первой линии» при умеренной боли рекомендуется парацетамол. Российские врачи для купирования умеренной или сильной боли предпочитают сразу назначать более эффективные НПВП. Применение опиоидных анальгетиков (включая трамадол), которые в большинстве стран мира занимают позицию одного из важнейших классов анальгетиков, в России при неонкологических заболеваниях сведено к минимуму из-за серьезных административных ограничений.

Кроме того, что практически все НПВП, используемые в полной терапевтической дозе, хотя формально являются рецептурными средствами, легко доступны без рецепта. Это создает предпосылки для их бесконтрольного применения пациентами.

В России имеется исключительное разнообразие НПВП (19 непатентованных наименований). При этом активная рекламная компания со стороны фирм-производителей и обилие недостаточно достоверной информации может создавать у врачей ошибочное представление о клинических достоинствах тех или иных НПВП.

Следует отметить недостаток объективных данных о реальной ситуации с лекарственными осложнениями, поскольку система централизованного сбора информации о нежелательных реакциях (НР) лекарственных средств, в т.ч. НПВП, работает недостаточно эффективно. При этом в России не проводились собственные эпидемиологические исследования, направленные на изучение реального риска развития серьезных осложнений на фоне приема различных НПВП.

Имеются проблемы и в системе последипломного образования, в частности, в отношении обучения практикующих врачей современным принципам ведения больных с хронической неонкологической болью. Это приводит к существенным ошибкам при проведении фармакотерапии – злоупотребление инъекционными формами НПВП, использование недостаточных или недопустимо высоких доз этих препаратов, слишком короткими или чрезмерно длительными курсами. Как показывают данные эпидемиологических исследований, отсутствие четких критериев оценки риска осложнений приводит к неоправданному назначению этих препаратов в профилактических целях, и, напротив, недостаточному их использованию у больных, которым они четко показаны.

Все вышесказанное определяет необходимость создания новой редакции рекомендаций по рациональному использованию НПВП, которые будут основываться на современных данных, полученных в ходе хорошо организованных клинических исследований, их мета-анализа, а также данных масштабных популяционных исследований (высокий уровень доказательности).

Таблица 1. **Градация рекомендаций и уровень доказательств, использованных при создании настоящих рекомендаций**

Градация рекомендаций	Уровень доказательств	Источник данных	
А	1	1a	Систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), выполненных на высоком методическом уровне и гомогенных группах пациентов
		1b	Отдельные РКИ, результаты которых имеют узкий конфиденциальный интервал
		1c	Отдельные РКИ, результаты которых имеют риск расхождения
В	2	2a	Систематические обзоры когортных исследований
		2b	Отдельные когортные исследования (включающие исследования невысокого методического уровня)
		2c	Неконтролируемые когортные исследования
	3	3a	Систематический обзор однотипных популяционных исследований «случай-контроль»
		3b	Отдельные исследования случай-контроль
С	4	Серии наблюдений или отдельные когортные/популяционные исследования невысокого методического уровня	
В	5	Мнение экспертов или лабораторные данные	

Настоящие рекомендации содержат три раздела, в которых представлены основные положения по эффективности НПВП, осложнениям, которые могут возникнуть при их использовании, а также методам профилактики этих осложнений.

Классификация НПВП

НПВП подразделяются на селективные (с-НПВП) и неселективные (н-НПВП). Последние в терапевтических дозах блокируют не только ЦОГ-2, но также ЦОГ-1, играющую большую роль в поддержании ряда важных функций человеческого организма, в частности, устойчивости слизистой оболочки ЖКТ к повреждающему действию внешних агрессивных факторов. Эта особенность определяет существенное различие между с-НПВП и н-НПВП по степени негативного влияния на ЖКТ. Основные НПВП, применяемые в России, представлены в таблице 2.

Таблица 2. НПВП, используемые в российской медицинской практике

Действующее вещество	Коммерческие препараты	Разовая доза, мг	Длительность действия, ч.	Лекарственные формы*	Макс. суточная доза, мг
Амтолметил Гуацил	Найзилат	600	6-8	п/о	1800
Ацетилсалициловая кислота	Аспирин	500-1000	4-6	п/о	3000
Ацеклофенак	Аэртал	100-200	12	п/о, местные	200
Декскетопрофен	Дексалгин	12.5-25	4-6	п/о, в/м	75
Диклофенак	Вольтарен, Диклонат, Ортофен, Раптен и др.	50-100	8-12	п/о, в/м, местные	150
Ибупрофен	Нурофен, МИГ, Бруфен, Солпафлекс и др.	200-400	6-8	п/о, местные	2400
Индометацин	Индометацин, Метиндол	25-100	6-12	п/о, свечи	200
Кетопрофен	Аркетал, Быструмкапс, Кетонал, Фламакс, Флексен и др.	50-100	6-12	п/о, в/в, в/м, местные	200
Кетопрофен лизиновая соль	Артрозилен	320	24 ч.	п/о, в/в, в/м, свечи, местные	320
Кеторолак	Кеторол, Кетанов, Долак и др.	10-30	4-6	п/о, в/в, в/м, местные	90
Лорноксикам	Ксефокам	8-16	12	п/о, в/в, в/м	16
Мелоксикам	Мовалис, Амелотекс, Артрозан, Мирлокс, Лем, Мелокс, Мовасин, Мелофлекс и др.	7,5-15	24	п/о в/м, свечи	15
Метамизол	Анальгин, Баралгин	250-1000	4-6	п/о, в/в, в/м, свечи	2000
Напроксен	Напроксен, Напросин, Налгезин, ВИМОВО	250-1000	12	п/о	1250
Нимесулид	Апонил, Найз, Нимесил, Нимулид, Нимулекс, Нимика и др.	100-200	12	п/о, местные	400
Пироксикам	Пироксикам	10-20	24	п/о	40
Теноксикам	Теноктил, Теникам, Тилкотил, Тексамен и др.	20	24	п/о, в/м	40
Целекоксиб	Целебрекс	100-400	12-24	п/о	400
Эторикоксиб	Аркоксиа	60-90	24	Таб.	120

* п/о – пероральные (таблетки, капсулы, суспензии, порошки для приготовления раствора), местные – препараты для наружного нанесения (мази, гели, спрей), в/м – внутримышечно, в/в - внутривенно

Селективными ЦОГ-2 ингибиторами (для которых в англоязычной литературе существует название «коксибы», от аббревиатуры «COX-2 inhibitor») являются два препарата – целекоксиб и эторикоксиб. Ряд российских экспертов также рекомендует выделение препаратов с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2 – мелоксикама и нимесулида. Остальные представители этой лекарственной группы относятся к н-НПВП.

Общее положение

Использование НПВП при разных заболеваниях и патологических состояниях может иметь свои особенности. Это касается длительности применения, целесообразность комбинаций с другими препаратами, оценки эффективности лечения и др. Однако подходы к назначению НПВП, прежде всего, в отношении рационального выбора препарата с учетом необходимости профилактики возможных осложнений, имеют общий характер и должны соответствовать основным положениям, представленным в настоящих рекомендациях.

Эффективность НПВП

Использование НПВП показано в качестве симптоматического обезболивающего средства при широком круге заболеваний и патологических состояний:

1. При острой или хронической мышечно-скелетной боли, возникшей на фоне заболеваний опорно-двигательного аппарата: остеоартроз (ОА), ревматоидный артрит (РА), спондилоартриты (SpA), неспецифическая боль в спине (НБС), подагра и другие метаболические артропатии, локальное воспаление мягких тканей ревматического характера (тендиниты, тендовагиниты, бурситы) и др.
2. Острые травмы и иные состояния, сопровождающиеся болью, связанной с повреждением или острым воспалением (в частности, при стоматологических заболеваниях)
3. Боль в периоперационном периоде (как компонент анестезиологического пособия)
4. Почечная и билиарная колика
5. Головная боль напряжения и мигрень
6. Боль, связанная с онкологическими заболеваниями (как компонент паллиативной обезболивающей терапии)
7. Боль при гинекологических заболеваниях, дисменорея

Эффективность различных препаратов из группы НПВП при их использовании в адекватных дозах (средних и высоких терапевтических) не отличается. Это подтверждают данные многочисленных РКИ, в которых сопоставлялось анальгетическое и противовоспалительное действие с-НПВП и н-

НПВП при травмах, оперативных вмешательствах и заболеваниях опорно-двигательного аппарата [5-9]. Данный факт демонстрирует, например, оценка эффективности различных НПВП при ОА (таб.3).

Таблица 3. Динамика показателя общей оценки состояния больных ОА, получавших различные НПВП: (суммарные данные 29 РКИ, 18.000 пациентов) [6]

Препарат	Доза, мг/сутки	Отличие от плацебо, мм (ВАШ)	95% доверительный интервал (ДИ)
Напроксен	1000	12.9	8.2 – 17.7
Ибупрофен	2400	9.0	5.0 – 13.1
Диклофенак	150	16.2	11.7 – 20.6
Целекоксиб	200	14.7	12.1 – 17.3
Эторикоксиб	30	14.2	16.8 – 12.6
Эторикоксиб	60	16.2	12.7 – 19.8

Выраженность анальгетического и противовоспалительного действия НПВП в значительной степени определяется дозой препарата. Хотя эта зависимость не всегда носит линейный характер, тем не менее, применение более высоких доз может обеспечить более значительный обезболивающий эффект.

В качестве примера можно привести оценку эффективности однократного приема целекоксиба 200 и 400 мг для купирования острой боли (мета-анализ 10 РКИ, n=1785). Индекс NNT («number needed to treat» - число больных, которых надо пролечить для получения одного эпизода улучшения >50% от исходного уровня) составил для этих доз 4.2 и 2.6; повторное обезболивание потребовалось через 6.6 и 8.4 ч. соответственно [10]. Зависимость между дозой препарата и числом отмен из-за неэффективности было показано в мета-анализе 10 РКИ, в которых эторикоксиб (n=2162) сравнивался с плацебо (n=974) у больных ОА. Так, при использовании эторикоксиба 30 мг терапия была прервана у 7.3%, 60 мг – 3.6%, 90 мг – 1.8%, 120 мг – 0.9% (при использовании плацебо – у 16%) [11].

Многие российские врачи считают, что внутримышечное (в /м) введение НПВП обеспечивает значительное преимущество в сравнении с их пероральным приемом – как по скорости наступления эффекта, так и по выраженности обезболивания. Однако это представление опровергается данными клинических исследований [12-14]. Так, имеется систематический анализ данных 26 РКИ (n=2225), в котором сопоставлялись результаты различных способов введения НПВП: внутривенных (в/в) и в/м инъекций, применения ректальных свечей, внутрираневого введения, а также перорального приема

этих препаратов. Показания для назначения НПВП были различны: заболевания опорно-двигательной системы, послеоперационные боли, почечная колика, дисменорея. Согласно полученным данным, существенной разницы по эффективности между различными лекарственными формами НПВП нет. Единственное достоверное преимущество было показано для в/в введения НПВП (в сравнении с пероральным приемом) при купировании почечной колики [15].

При интенсивной острой боли (при травмах, хирургических вмешательствах и др.) скорость облегчения боли может иметь принципиальное значение. В таком случае использование в/в или в/м инъекций НПВП, а также быстрорастворимых форм для перорального приема, вполне оправдано. Однако преимущество таких методов введения сохраняется лишь на протяжении первых суток лечения.

Следует иметь в виду и то, что инъекции, особенно множественные, могут вызывать серьезные осложнения, такие как воспаление и инфицирование мягких тканей в области введения препарата [16-20].

НПВП превосходят по своей эффективности парацетамол. Это подтверждает серия РКИ и соответствующий мета-анализ [21]. В качестве иллюстрации можно привести оценку результатов двух однотипных перекрестных 12-ти недельных РКИ PACES-a и PACES-b. В них проводилось сравнение эффективности целекоксиба 200 мг, парацетамола 4 г/сутки и плацебо у 1080 больных ОА коленных или тазобедренных суставов. Суммарная эффективность НПВП, оцененная по динамики индекса WOMAC, оказалась на ~40% выше, чем у парацетамола ($p < 0.05$); при этом сами пациенты значительно чаще отдавали предпочтение целекоксибу, по сравнению с парацетамолом – 53% vs 24% ($p < 0.001$) в PACES-a и 50% vs 32% ($p = 0.009$) в PACES-b [22].

При заболеваниях опорно-двигательного аппарата и боли, связанной с небольшими хирургическими операциями НПВП не уступают, а по данным ряда РКИ превосходят «мягкие» опиоидные препараты, такие как трамадол и кодеин [23-26]. Это подтверждают, в частности, результаты двух 6-ти недельных РКИ ($n = 1598$), в которых проводилось сравнение эффективности целекоксиба 400 мг/сутки и трамадола 200 мг/сутки у пациентов с болью в спине. В обеих работах целекоксиб четко демонстрировал большее уменьшение боли, чем трамадол – в первом РКИ число пациентов с улучшением $>30\%$ составило 63.2% и 49.9%, во втором – 64.1% и 55.1% ($p = 0.001$). При этом число нежелательных реакций (НР) на фоне приема трамадола было значительно выше: так, из-за лекарственных осложнений пришлось прервать лечение у 16% пациентов, получавших этот препарат, и лишь у 4%, получавших целекоксиб [26].

Одной из наиболее важных областей применения НПВП является купирование острой или контроль хронической НБС [27-30]. По данным мета-анализа 65 РКИ (n=11.237), НПВП при этой патологии достоверно эффективнее плацебо по таким показателям, как снижение интенсивности боли, время полного прекращения боли, потребность в дополнительной анальгезии и восстановления функциональной активности [9]. Все НПВП в эквивалентной дозе одинаково эффективны для купирования острой НБС. Однократный пероральный прием НПВП уменьшает боль как минимум на 50% на 4-6 часов у одного из двух или трех пациентов (индекс NNT 2-3). Получены четкие доказательства равнозначной эффективности С-НПВП и Н-НПВП, при этом С-НПВП имеют существенное преимущество в плане безопасности, поскольку достоверно реже вызывают серьезные осложнения со стороны ЖКТ [9,27,29].

Обычно для купирования эпизода острой НБС достаточно приема НПВП в течение 7-14 дней, однако при сохранении боли в течение более длительного времени курс лечения этими препаратами может быть продлен до 4-8 недель. При острой НБС НПВП рационально использовать в комплексе с миорелаксантами, при хронической - антидепрессантами и габапентиноидами [27-30].

Применение НПВП в периоперационном периоде как компонента мультимодальной анальгезии позволяет существенно повысить эффективность обезболивания, качество жизни пациентов, а также снизить потребность в опиоидных анальгетиках. Последний эффект особенно важен, поскольку дает возможность уменьшить частоту осложнений, связанных с наркотическими препаратами – тошноту и рвоту, избыточную седацию и нарушение перистальтики кишечника.

Эффективность НПВП для уменьшения послеоперационных болей и снижения дозы опиоидов подтверждена серией РКИ [31,32]. Весьма показательны данные мета-анализ 60 РКИ, в которых изучалось опиоид - сберегающее действие парацетамола, н-НПВП и с-НПВП после «больших» хирургических вмешательств. Опиоидный анальгетик (морфин) использовался в системе пациент-контролируемой анальгезии. Его количество (в мг), необходимое в сутки для эффективного контроля боли, достоверно снизилось как на фоне приема н-НПВП – на 10.18 (95% ДИ 8.72-11.65), так и с-НПВП – на 10.92 (95% ДИ 9.08-12.77). Причем эффект НПВП был достоверно выше, чем действие парацетамола, который снизил потребность в морфине на 6.34 (95% ДИ 3.65 – 9.02) мг. Соответственно, на фоне применения НПВП уменьшился риск развития НР, связанных с опиоидами: ОШ 0.7 (95% ДИ 0.53-0.88) [33].

НПВП занимают важное место среди препаратов, используемых для паллиативной анальгетической терапии у больных онкологическими заболеваниями [34]. В ряде случаев – при умеренно выраженной боли, они могут использоваться как монотерапия, но наиболее часто их применяют в

комплексе с опиоидными анальгетиками. По данным РКИ и соответствующего мета-анализа (включавшего данные 42 РКИ, $n=3084$), при онкологической боли НПВП достоверно превосходят плацебо [35-38]. Данные о повышении эффективности обезболивания при комбинации НПВП и опиоидов носят противоречивый характер. Так, из 14 РКИ, в которых изучался этот вопрос, в 5 не было отмечено различия между комбинированной терапией и монотерапией опиоидами; в 9 РКИ было показано статистически достоверное (хотя и относительно небольшое) преимущество комбинации НПВП и опиоидов [38].

Многие эксперты рекомендуют использовать НПВП лишь короткими курсами, достаточными для купирования острой или подавления эпизодов усиления хронической боли. Однако есть данные, что длительное непрерывное применение НПВП может обеспечить лучший контроль симптомов болезни, чем их использование в режиме «по требованию» [39,40]. Это показывают, в частности, данные РКИ, в ходе которого 853 больных ОА в течение 6-ти месяцев получали целекоксиб 200 мг «по требованию» (только при обострении) или постоянно (независимо от наличия боли). Если на фоне приема НПВП «по требованию» обострения возникали практически ежемесячно (0.93 эпизода/месяц), то у принимавших НПВП постоянно почти в 2 раза реже (0.54), $p < 0.001$ [40].

Особое значение имеет применение НПВП при анкилозирующем спондилите. В настоящее время имеются веские доказательства, подтверждающие способность НПВП замедлять прогрессирование этого заболевания (процесс анкилоза осевого скелета). Поэтому НПВП занимают позицию основного патогенетического средства для лечения АС, их рекомендуется использовать длительно, непрерывно в средних- и высоких дозах, даже при отсутствии выраженной мышечно-скелетной боли [41,42]. В исследовании A. Wanders и соавтор. 205 больных АС в течение 2-х лет получали целекоксиб в дозе 200 мг/сутки; половина из них – ежедневно, независимо от наличия симптомов, а вторая половина – только при необходимости купировать боль («по требованию»). Основным критерием оценки эффективности терапии была динамика рентгенологических изменений позвоночника. За период наблюдения ухудшение рентгенологической картины при регулярном использовании целекоксиба отмечалось в 2 раза реже, чем при его применении «по требованию»: число больных, имевших какие-либо негативные изменения и тех лиц, у кого отмечалось серьезная отрицательная динамика, составило 23% vs 45% и 11% vs 23% соответственно ($p < 0.001$) [43].

Применение локальных форм НПВП (мази, гели, растворы для нанесения на кожу, спрей) следует рассматривать как важный и самостоятельный элемент анальгетической терапии. Эффективность локальных форм НПВП не вызывает сомнений [44,45]. Ее подтверждают результаты мета-анализ 34 РКИ ($n=7688$), в которых оценивалось лечебное действие содержащих НПВП мазей, гелей и

растворов для кожного нанесения при различных мышечно-скелетных заболеваниях. Локальные формы НПВП показали статистически значимое преимущество в сравнении с плацебо, при этом индекс NNT через 8-12 недель лечения для р-ра диклофенака составил 6.4, геля диклофенака – 11.0 [46]. Следует учесть еще один важный момент: локальные формы НПВП, в отличие от системного применения этих препаратов, практически не вызывают класс-специфических осложнений со стороны ЖКТ, ССС и почек, и могут назначаться даже у пациентам с выраженной коморбидной патологией.

Основные положения относительно эффективности НПВП

1. Все НПВП в адекватных противовоспалительных дозах (средних и максимальных терапевтических) имеют равный анальгетический эффект (1a)
2. Эффективность НПВП в целом зависит от дозы. Использование более высоких доз препаратов позволяет обеспечить более выраженное обезболивающее действие (1b)
3. Использование инъекционных форм НПВП (в/в и в/м введение), а также водорастворимых препаратов для приема внутрь может иметь преимущество по скорости наступления обезболивающего эффекта в сравнении с приемом стандартных таблеток и капсул (1b). В тоже время, нет однозначных данных, что применение НПВП в виде инъекций или водорастворимых форм для приема внутрь имеет преимущество в сравнении с пероральным приемом по выраженности обезболивающего и противовоспалительного действия при проведении лечения более 1 дня (1b)
4. НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах более эффективны, чем максимальная терапевтическая доза парацетамола (4 г/сутки) (1a)
5. НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах при лечении хронической боли не уступают по своей эффективности «мягким» опиоидным препаратам (1a)
6. Использование НПВП в периоперационном периоде (как компонента мультимодальной анальгезии) и в качестве дополнительного средства для контроля боли у онкологических больных позволяет повысить эффективность обезболивания, снизить потребность в наркотических анальгетиках и частоту НР, связанных с опиоидами (1a)
7. В некоторых ситуациях (в частности, при лечении ОА) длительное непрерывное использование НПВП обеспечивает лучший контроль симптомов заболевания, чем прием НПВП в режиме «по требованию» (1b)
8. При лечении АС длительное применение НПВП способно замедлить прогрессирование болезни (1a)
9. Локальные формы НПВП обладают доказанной анальгетической и противовоспалительной эффективностью (1a)

Безопасность НПВП

Использование НПВП ассоциируется с широким спектром НР, многие из которых представляют угрозу для здоровья и жизни пациентов. Проблема осложнений представляется особенно серьезной с учетом того факта, что большинство «потребителей» НПВП – люди пожилого возраста, имеющие множественные коморбидные заболевания.

НПВП и ЖКТ

Осложнения со стороны ЖКТ являются наиболее частой и хорошо изученной патологией, ассоциированной с приемом НПВП. Главным элементов патогенеза этих осложнений считается блокада фермента ЦОГ-1 (что характерно для н-НПВП) и уменьшение синтеза «цитопротекторных» ПГ. Снижение защитного потенциала слизистой оболочки (СО) приводит к ее повреждению под воздействием внешних факторов агрессии – соляной кислоты в верхних отделах ЖКТ, содержимого кишечника – ферментов, желчных кислот, бактерий (а также продуктов их разрушения) и др. в тонкой и толстой кишке [47-49].

НПВП – гастропатия

1. Наиболее известное осложнение НПВП, которое проявляется развитием эрозий слизистой оболочки (СО) и язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК), а также кровотечением, перфорациями и нарушениями проходимости ЖКТ. Опасность подобных осложнений у пациентов, использующих НПВП, более чем в 4 раза выше в сравнении с популяцией: она оценивалась как 0.5-1 случай на 100 больных в течение года. Пациенты, получавшие НПВП, погибают вследствие осложнений со стороны ЖКТ в 2-3 раза чаще, по сравнению с лицами, не получавшими каких-либо препараты этой группы. В настоящее время в развитых странах мира, на фоне снижения частоты *H.pylori* – ассоциированных язв, именно прием НПВП определяет большинство эпизодов кровотечений в ЖКТ [49-51].

НПВП–энтеропатия

Развитие этого осложнения связано с повышением проницаемости кишечной стенки, делающей ее менее устойчивой к внешним факторам, и перемещением бактерий и их компонентов с развитием хронического воспаления. Наиболее частым проявлением этой патологии является малозаметная кровопотеря, источником которой могут быть труднодиагностируемые изменения слизистой тощей и подвздошной кишки, приводящими к развитию клинически выраженной железодефицитной анемии (ЖДА). Однако в некоторых случаях НПВП – энтеропатия может проявляться профузными

кровотечениями, перфорацией кишки и развитием характерных кольцевидных стриктур («мембраны»). Четкой статистики этой патологии нет: по данным клинических исследований, частота кровотечений из нижних отделов ЖКТ составляет не менее 30-50% от общего числа эпизодов кровотечений, ассоциированных с приемом НПВП [47,52,53]. По данным РКИ, видеокапсульная эндоскопия (ВКЭ) позволяет выявить эрозии и язвы тонкой кишки у 30-50% лиц, на протяжении 2-х недель принимавших н-НПВП (напроксен и ибупрофен) [54,55].

Следует учесть, что ЖДА, развивающаяся как следствие НПВП-энтеропатии, представляет существенную угрозу здоровью. ЖДА ассоциируется со снижением кислородной емкости крови, уменьшением устойчивости к нагрузкам и, в конечном счете, повышением риска кардиоваскулярных катастроф. Это подтверждает мета-анализ 51 РКИ, в которых сравнивалась безопасность целекоксиба и н-НПВП (n=50.116), с целью определения взаимосвязи между снижением уровня гемоглобина и угрожающими системными осложнениями. Наличие анемии резко повышало риск сердечно-сосудистых осложнений. Так, у 932 лиц, у которых развилось клинически выраженное снижение гемоглобина (более 20 г/л), частота инфаркта миокарда составила 0.6%, в то время как у пациентов, не имевших признаков анемии – лишь 0.2%. Аналогично, прогрессирование ИБС было отмечено у 1.2% и 0.3% больных [56].

НПВП - ассоциированная диспепсия

Это наиболее частое осложнение, связанные с приемом НПВП. Диспепсия (обычно этим термином обозначают все неприятные симптомы, возникающие со стороны верхних отделов ЖКТ, кроме изжоги и рефлюкса) возникает или усиливается у 20-30% больных, регулярно принимающих эти препараты. Диспепсия не угрожает жизни больных, но существенно влияет на качество жизни и является основным субъективным критерием переносимости НПВП. Из-за диспепсии более 10% больных прекращают прием назначенных им препаратов [57,58].

НПВП и сердечно-сосудистая система

Прием НПВП способен оказывать негативное влияние на ССС, причем медицинское и социальное значение этой патологии не меньше, чем осложнений со стороны ЖКТ [59]. Спектр возможных нежелательных эффектов достаточно широк, различные проявления кардиоваскулярной патологии нередко сочетаются, взаимно отягощая друг друга – например, артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Дестабилизация артериальной гипертензии на фоне приема НПВП

ЦОГ-1/ЦОГ-2 зависимый синтез ПГ играет важную роль в физиологической регуляции сосудистого тонуса и функции почек. ПГ взаимодействуют с ренин-ангиотензиновой системой, модулируя вазоконстрикторный и антинатрийуретический эффект ангиотензина II. Обсуждается несколько взаимосвязанных механизмов, определяющих прогипертензивный эффект НПВП: снижение выведения натрия за счет влияния на клубочковую фильтрацию и усиление его проксимальной канальцевой реабсорбции; сужение сосудов за счет подавления синтеза ПГ с вазодилаторной активностью (ПГЕ₂ и ПGI₂) и/или за счет усиления высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний, а также увеличения чувствительности рецепторов сосудистой стенки к действию вазоконстрикторных субстанций; снижение почечного кровотока и клубочковой фильтрации, увеличение секреции эндотелина-1; токсическое действие НПВП на почки (лекарственная нефропатия). Почечная регуляция артериального давления во многом определяется активностью ЦОГ-2. Поэтому любые НПВП (с-НПВП и н-НПВП) способны оказывать прогипертензивное действие [60,61].

Оценить реальную частоту данной патологии достаточно сложно, поскольку хронические заболевания опорно-двигательной системы (как причина назначения НПВП) и артериальная гипертензия очень часто сочетаются, особенно у лиц пожилого возраста. Например, по данным популяционных исследований, в США примерно 20 млн. человек принимают одновременно и НПВП, и антигипертензивные препараты, а в целом НПВП назначаются более чем трети больным, страдающих АГ [62,63].

Результаты серии масштабных ретроспективных и проспективных эпидемиологических исследований, проводившихся в США, четко показывает взаимосвязь между приемом НПВП и развитием АГ. Так, по результатам работ NHS (Nurses' Health Study) I, II, риск этой патологии у женщин, регулярно принимающих НПВП, возрастает на 30-60% [64,65].

Частота развития или дестабилизации АГ, фиксируемая в ходе длительных РКИ, колеблется в широких пределах, однако не превышает 5-7% [66-68].

По данным мета-анализа 51 РКИ (n=130.541), прием с-НПВП ассоциируется с достоверным увеличением риска развития АГ по сравнению с плацебо (ОШ 1.49, 95% ДИ 1.18-1.88, P = 0.04). Существенной разницы между с-НПВП и н-НПВП выявлено не было: (ОШ 1.12, 95% ДИ 0.93-1.35, P = 0.23). При этом наиболее существенное негативное влияние на АД демонстрировали рофекоксиб и эторикоксиб [69].

Результаты РКИ показывают, что индометацин, пироксикам и напроксен в средних терапевтических дозах, а также ибупрофен в высокой дозе, обладают способностью снижать эффективность бета-блокаторов, диуретиков, ингибиторов АПФ, но в существенно меньшей степени влияют на антигипертензивное действие антагонистов кальция [70-83]. с-НПВП так же способны снижать эффективность антигипертензивных препаратов [84-87]. По данным клинических исследований, целекоксиб в меньшей степени влияет на дестабилизацию АГ, в сравнении с диклофенаком [66,88].

Тромбоэмболические осложнения НПВП

«Протромбогенный» потенциал с-НПВП определяется способностью этих препаратов подавлять ЦОГ-2 зависимый синтез простаглицлина клетками сосудистого эндотелия, не оказывая влияния на синтез тромбосана А2 тромбоцитами, который контролируется ЦОГ-1. Возникающее нарушение баланса простаглицлина/ТхА2 при неблагоприятных обстоятельствах может приводить к усиленной активации, агрегации и адгезии тромбоцитов и увеличению риска тромбообразования [89-91].

Кроме этого, риск развития кардиоваскулярных катастроф может возрастать из-за прогипертензивного действия НПВП и вследствие их негативного влияния на профилактический эффект низких доз аспирина (см. ниже).

В настоящее время тромбоэмболические осложнения считаются класс-специфическим осложнением НПВП, характерным как для н-НПВП, так и для с-НПВП. По данным длительных РКИ, острые кардиоваскулярные и цереброваскулярные нарушения возникают более чем у 1-2% больных в течение 6-12 мес. непрерывного приема высоких доз НПВП. Суммарно более 10% больных с подобными осложнениями погибают [92]. Примером может служить масштабное исследование MEDAL, в ходе которого 34.701 больных ОА и РА на протяжении не менее 1.5 лет принимали эторикоксиб 60 и 90 мг или диклофенак 150 мг. Частота инфаркта миокарда у больных эторикоксиб и диклофенак составила 1.9% и 1.9%, ишемического инсульта – 0.48% и 0.53% соответственно. В каждой из исследуемых групп вследствие этих осложнений умерло по 43 пациента [68].

Особенно высок риск сердечно-сосудистых осложнений (в т.ч. фатальных) у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда, а также операции на сердце и сосудах (АКШ, стентирование) Это подтверждает исследование зависимости между приемом НПВП и риском гибели у больных, перенесших инфаркт миокарда. Исследуемую группу составили 58432 пациента, которые прошли успешный курс лечения после первого инфаркта миокарда в 1995-2002 гг. В дальнейшем 9773 перенесли это осложнение повторно, а 16573 умерли. Как показал проведенный анализ, прием любых НПВП ассоциировался с существенным повышением риска гибели пациентов: ОШ для

целекоксиба составило 2.57 (95% ДИ 2.15-3.08); для диклофенака 2.40 (95% ДИ 2.09-2.80), для ибупрофена - 1.50 (95% ДИ 1.36-1.67) [93].

Взаимодействие НПВП с аспирином и риск развития сердечно-сосудистых осложнений

По данным экспериментальных исследований некоторые НПВП (ибупрофен, напроксен, индометацин) могут конкурировать с аспирином за связывание с активным центром ЦОГ-1 и отменять его антиагрегантный эффект [94,95]. Однако, взаимодействия кетопрофена [96], целекоксиба [97] и мелоксикама [98] с аспирином не отмечено. Данные эпидемиологических исследований, касающиеся риска сердечно-сосудистых катастроф у пациентов, одновременно принимающих ибупрофен и аспирин, противоречивы. Например, по данным одних авторов прием ибупрофена или любых Н-НПВП (более 60 дней), ассоциируется с увеличением риска ИМ. Однако, в других исследованиях связи между сочетанным приемом аспирина и Н-НПВП (включая ибупрофен) и развитием этих осложнений не прослеживалось [99-104].

По данным G. Singh и соавт. (база данных California Medicaide, 1999-2004 гг.) применение аспирина снижает риск развития ИМ на фоне лечения рофекоксибом (ОШ 1.31; 95% ДИ 1.20-1.43 vs 1.03; 95% ДИ 0.86-1.24), целекоксибом (ОШ 1.12; 95% ДИ 1.04-1.19 vs 0.88; 95% ДИ -0.76-1.02), мелоксикамом (ОР 1.52; 95% ДИ 1.03 - 2.11 vs 0.53; 95% ДИ 0.26-1.10). Прием аспирина не влиял на риск развития ИМ у лиц, принимавших индометацин (ОШ 1.65; 95% ДИ 1.14-2.03 vs 1.21; 95% ДИ 0.65-2.27) и ибупрофен (ОШ 1.08; 95% ДИ 0.98 - 1.19 vs ОШ 1.20; 95% ДИ 0.94 - 1.51), не отмечено [105].

Прием НПВП и хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

Регулярный прием НПВП ассоциируется с повышением риска декомпенсации ХСН у пациентов с исходной патологией сердечно-сосудистой системы. Патогенез этого осложнения в основном связано со способностью НПВП негативно влиять на функцию почек, что приводит к задержке воды и натрия, повышению тонуса периферических сосудов и нарастанию постнагрузки [60,61].

По данным мета - анализа 5 исследований случай-контроль (4657 случаев, 45.862 контроль) отмечено существенное повышение риска ХСН при использовании НПВП – ОШ 1.36; (95% ДИ 0.99-1.85). Два когортных исследования – (27.418 больных и 55.367 контроль) также подтвердили эту взаимосвязь: ОШ 1.97 (95% ДИ 1.73-2.25). По данным 6-ти РКИ, в которых НПВП сравнивались с плацебо при неревматических заболеваниях (n = 15.750), риск развития ХСН составил 2.31 (95% ДИ 1.34-4.00). С другой стороны, негативное влияние НПВП на развитие ХСН не было четко подтверждено по результатам РКИ у ревматологических пациентов (6 РКИ, n=62.653): ОШ 1.14 (95% ДИ 0.85-1.53) [106].

Изучение вопроса о влиянии отдельных представителей НПВП по результатам наблюдательных исследований и исследований «случай-контроль» показало, что риск госпитализаций по поводу ХСН увеличивался на фоне приема Н-НПВП и рофекоксиба, но не целекоксиба [107-109].

По данным РКИ, декомпенсация ХСН на фоне приема НПВП является достаточно редким, но несомненно, серьезным состоянием. В РКИ SUCCESS-1 частота декомпенсации ЗСН составила 0.22 эпизода на целекоксибе vs 1.0 на 100 пациентов-лет при использовании диклофенака или напроксена [63]. По результатам программы MEDAL, ЗСН стала причиной прерывания терапии у 0.1-0.7% больных, получавших эторикокиб (в зависимости от дозы) и ~ 0.2% получавших диклофенак [67].

ХСН чаще развивается на фоне приема н-НПВП, у больных, уже имеющих данную патологию, а также у страдающих АГ, патологией почек и сахарным диабетом. Риск повышается при использовании высоких доз НПВП [110].

Нефротоксичность НПВП

Осложнения, связанные с нарушением функции почек отмечаются у 1-4% больных, регулярно принимающих НПВП. Развитие этого осложнения определяется влиянием на ЦОГ-1 и ЦОГ-2 индуцированный синтез ПГЕ2 и простаглицлина, регулирующих тонус почечных артериол (следовательно, скорость клубочковой фильтрации), а также экскрецию соли и воды в почечных канальцах [4,111].

Характер и тяжесть почечных осложнений может варьировать в широких пределах. На фоне приема описано развитие мембранозной нефропатии, интерстициального нефрита с нефротическим синдромом и острого папиллярного некроза. Известна взаимосвязь между развитием острой почечной недостаточности (ОПН) и приемом НПВП. Подтверждением этого служат данные популяционного исследования (случай-контроль), охватившего 386916 жителей Великобритании, у которых было отмечено 103 эпизода ОПН. При сопоставлении с контролем (n=5000) было отмечено существенное повышение риска ОПН на фоне приема НПВП: ОШ 3.2 (95% КИ 1.8 - 5.8) [112].

ОПН, возникающая на фоне приема НПВП обычно обратима: функция почек быстро восстанавливается после отмены этих лекарств. Следует отметить, что ОПН редко развивается у лиц, не имеющих серьезной коморбидной патологии. По данным ряда исследований, важнейшими факторами, способствующими развитию этого осложнения на фоне приема НПВП, являются АГ, СН, ХБП и прием ряда препаратов – диуретиков, ингибиторов АПФ, блокаторов кальциевых каналов, аминогликозидов и др [4,111,113].

Данные по влиянию НПВП на прогрессирование хронических заболеваний почек противоречивы. Так, в ходе длительного когортного исследования изучалось влияние приема НПВП на функцию почек. Исследуемую группу составили 4101 больной РА, средний срок наблюдения – 3.2 года. Оказалось, что у пациентов с компенсированной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации, СКФ > 30 мл/мин) прогрессирования на фоне приема не отмечалось: снижение СКФ составило -0.87 мл/мин/год (95% КИ -1.15 - -0.59). Этот показатель не отличался от динамики СКФ у лиц, не получавших НПВП -0.67 мл/мин/год (95% КИ -1.26 - -0.09), $p=0.63$ [114].

Недавно был представлен систематический обзор и мета-анализ 7 популяционных исследований, в которых изучался этот вопрос. Критерием прогрессирования заболевания почек было снижение СКФ более 15 мл/мин. Согласно полученным данным, регулярный прием НПВП не повышал риск такого ухудшения: ОШ 0.96 (95% КИ 0.86-1.07), однако использование высоких доз НПВП ассоциировалось с умеренным риском - ОШ 1.26 (95% КИ 1.06-1.5) [115].

Существенно чаще негативно действие НПВП на функцию почек проявляется задержкой жидкости с появлением отеков, незначительным снижением СКФ и артериальной гипертензией. Так, в 6-ти месячном исследовании CLASS ($n=8000$) число отмен терапии из-за таких НР составило 44 (1.1%) у больных, принимавших целекоксиб 800 мг, и 41 (1.0%) у больных, принимавших диклофенак 150 мг или ибупрофен 2400 мг [66]. По данным 18-ти месячного РКИ MIDAL ($n=34700$), нарушение функции почек привело к прекращению лечения у 0.4-2.3% больных, получавших эторикосиб 90 и 60 мг, и 0.4-1.0% на фоне приема диклофенака 150 мг [68].

Прием НПВП и риск послеоперационного кровотечения

НПВП могут оказывать антитромботическое действие и повышать риск развития послеоперационного кровотечения [116-120]. Возможность этого осложнения всегда следует учитывать при использовании НПВП у пациентов, перенесших хирургические операции, даже если речь идет об амбулаторных вмешательствах – таких, как удаление аденоидов или тонзилэктомия [121,122].

Частота кровотечений из области операционной раны у больных, получавших НПВП, превышает 1%, однако большинство из них низкой интенсивности и не требует повторного хирургического вмешательства или гемотрансфузии. Это демонстрируют РКИ, в которое были включены 11.245 больных после «больших» хирургических операций. Пациенты группы 1 получали кеторолак (парентерально 1-2 дня до 90 мг/сут., затем 1-7 дней перорально до 40 мг/сут.), группы 2 - диклофенак (парентерально 1-2 дня до 150 мг/сут., затем 1-7 дней перорально до 150 мг/сутки),

группы 3 - кеторофен (парентерально 1-2 дня до 200 мг/сут., затем перорально 1-7 дней до 200 мг/сут.). Частота послеоперационных кровотечений составила 1.1%, 1.4% и 0.6% соответственно (НД). При этом ЖКТ – кровотечения возникли лишь у 4-х больных (причем ни у одного на фоне приема кеторолака) [123].

Факторами риска является большой объем оперативного вмешательства, наличие исходных гемокоагуляционных нарушений и применение антикоагулянтов, которое увеличивает опасность кровотечения в 2-3 раза [116,117]. По данным РКИ, использование в периоперационном периоде пероральных ингибиторов тромбина (таких, как дабигатран) более безопасно при совместном применении с НПВП, чем низкомолекулярных гепаринов [124].

Имеются РКИ, показавшие, при использовании с-НПВП хирургические кровотечения возникают реже, чем при использовании н-НПВП. Данные метаанализа 52 РКИ (n=4895), в которых сравнивалась эффективность и безопасность различных НПВП для периоперационного обезболивания, так же позволяют говорить о существенном преимуществе с-НПВП в плане снижения риска послеоперационного кровотечения, но не в отношении иных осложнений – в частности, почечной недостаточности [125].

Таблица 4. Риск развития осложнений на фоне приема НПВП для периоперационного обезболивания по данным мета-анализа

Осложнения	н-НПВП (%)	Контроль (%)	ОР
Кровотечение из области операции	13 из 760 (1.7)	1 из 604 (0.2)	4.54 (1.54-13.4)
ЖКТ - кровотечение	4 из 171 (2.3)	0 из 111(0)	5.12 (0.65-40.6)
Олигурия	24 из 560 (4.3)	9 из 409 (2.2)	1.69 (0.82-3.47)
Почечная недостаточность*	1 из 111 (0.9)	0 из 105 (0)	7.03 (0.14-355)
Осложнения	с-НПВП (%)	Контроль (%)	ОР
Кровотечение из области операции	Нет	Нет	-
ЖКТ - кровотечение	3 из 442 (0.7)	0 из 221 (0)	4.45 (0.4-50)
Олигурия	53 из 450 (12.0)	18 из 222 (8.1)	1.47 (0.81-2.48)
Почечная недостаточность*	7 из 512 (1.4)	0 из 291 (0)	4.86 (1.05-23.4)

* Повышение креатинина выше 2 мг/дл

Гепатотоксические реакции

Все НПВП могут вызывать нарушения функции печени, однако тяжелые гепатотоксические реакции, сопровождающиеся клинически выраженным холестазом или развитием острой печеночной недостаточности, наблюдаются крайне редко (не более 1 случая на 10000 пациентов/лет) [126,127]. Например, в РКИ MEDAL среди 17.289 больных, на протяжении 1.5 лет принимавших диклофенак 150 мг/сутки, повышение АЛТ >3 раз выше нормы было отмечено у 527 (3.1%), а >10 раз у 86 (0.5%). Однако эти показатели быстро нормализовались при отмене препарата. Лишь 4 больных (0.023%) были госпитализированы из-за гепатотоксических реакций, причем никому из них не потребовались пересадка печени, и никто не умер [128].

Тем не менее, имеется достаточно большое количество сообщений о развитии печеночной недостаточности, потребовавшей пересадки печени или приведшей к летальному исходу, на фоне приема НПВП. Большинство из этих эпизодов связывается с использованием нимесулида и диклофенака [129]. Риск осложнений со стороны печени стал причиной запрещения нимесулида в ряде стран мира.

С другой стороны, данные европейского эпидемиологического исследования, в которое были включены около 400 тыс. лиц, принимавших НПВП, не показали существенного отличия гепатотоксичности нимесулида и ряда других препаратов этой группы – например, диклофенака и ибупрофена [130].

Взаимосвязь между приемом НПВП и развитием острой печеночной недостаточности была изучена по информации о лицах, вошедших в список нуждающихся в экстренной трансплантации печени медицинской системы Евросоюза (2005-2007 гг., n=9479). НПВП оказались причиной этого осложнения в 40 случаях, парацетамол – 192. Оценка относительный риска острой печеночной недостаточности показала, что нимесулид был менее опасен, чем парацетамол и ибупрофен, и фактически равен по гепатотоксичности таким препаратам, как диклофенак и кетопрофен [131].

Данные российских исследований и анализ российской медицинской литературы не подтверждает факт высокой гепатотоксичности нимесулида [132,133].

Поскольку тяжелые гепатотоксические реакции при использовании НПВП возникают редко и считаются проявлением метаболической идиосинкразии, факторы риска этой патологии точно не определены. Тем не менее, считается, что риск выше у лиц пожилого возраста, имеющих сопутствующие заболевания печени и принимавших, кроме НПВП, другие гепатотоксические препараты и алкоголь [126,127].

По данным РКИ, мелоксикам, целекоксиб и эторикоксиб существенно реже вызывают повышение АЛТ и АСТ, в сравнении с н-НПВП [66,128].

Иные осложнения НПВП

При использовании НПВП могут возникать гематологические осложнения (наиболее часто на фоне метамизола и индометацина) [134,135], тяжелые кожные аллергические реакции [136,137] и бронхоспазм (у лиц, страдающих бронхиальной астмой) [138,139].

Таблица 5. Основные осложнения, связанные с приемом НПВП

Осложнения	Частота (на 100 больных в год)	Патогенез (основной механизм)	Типичные клинические проявления	Диагностика
НПВП – гастропатия	0.5-1	Блокада ЦОГ-1, снижение кол-ва ПГ в слизистой ЖКТ, что уменьшает ее защитный потенциал и провоцирует повреждение под действием кислоты желудочного сока	Язвы желудка и ДПК, кровотечение, перфорация и стриктура верхних отделов ЖКТ	ЭГДС*
НПВП – ассоциированная диспепсия	10-40	Контактное действие НПВП; повышение проницаемости слизистой для H ⁺	Гастралгии, тошнота, тяжесть в эпигастрии после приема НПВП	Наличие жалоб при отсутствии ЭГДС - изменений
НПВП – энтеропатия	0.5-1	Блокада ЦОГ-1, снижение кол-ва ПГ в слизистой кишки, что повышает ее проницаемость и провоцирует воспаление, связанное с транслокацией бактерий	Сочетание ЖДА и гипоальбуминемии при отсутствии признаков НПВП-гастропатии; кишечное кровотечение или непроходимость	Видеокапсульная эндоскопия; Маркеры проницаемости и воспаления кишки (кальпротектин и др.)
Артериальная гипертензия	2-10	Блокада ЦОГ-2 в почках	Повышение АД, снижение эффективности антигипертензивных препаратов (ИАПФ и др.)	СМАД**
Острые кардиоваскулярные нарушения	0.5-1.0	Усиление тромбообразования из-за нарушения баланса между	Инфаркт миокарда, ишемический инсульт, коронарная смерть	Ухудшение течения ИБС на фоне приема НПВП

		синтезом ТхА2 (ЦОГ-1 зависимый процесс) и простациклина (ЦОГ-2 зависимый процесс) за счет подавления последнего		
Нефротоксические реакции	~1.0	Снижение ЦОГ-1/ЦОГ-2 зависимого синтеза ПГ в ткани почек	Задержка жидкости, снижение СКФ, развитие ОПН и прогрессирование ХБП	Контроль СКФ
Послеоперационное кровотечение	0.5-1.0	Антитромботическое действие из-за нарушения баланса между синтезом ТхА2 (ЦОГ-1 зависимый процесс) и простациклина (ЦОГ-2 зависимый процесс) за счет подавления первого	Повышенная кровоточивость после оперативного вмешательства	Увеличение время свертывания крови; тщательный контроль кровопотери

*ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия; **СМАД – суточное мониторирование АД

Основные положения относительно развития осложнений, связанных с приемом НПВП

1. Все НПВП могут вызывать осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): диспепсию, язвы, кровотечения и перфорацию верхних и нижних отделов ЖКТ, железодефицитную анемию (ЖДА) вследствие поражения тонкой кишки (НПВП-энтеропатия), вызвать обострение и осложнения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК)
2. Все НПВП могут вызывать осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС): дестабилизацию артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, повышают риск «кардиоваскулярных катастроф» (инфаркт миокарда, ишемический инсульт) и летальности, связанной с кардиоваскулярными осложнениями
3. Все НПВП могут оказывать негативное влияние на функцию почек и печени (особенно при наличии заболеваний последних), а в ряде случаев вызывать серьезные нефро- и гепатотоксические реакции
4. НПВП могут повышать риск кровотечения после хирургических вмешательств и травматичных медицинских манипуляций
5. НПВП могут вызывать гематологические осложнения, кожные аллергические реакции и бронхоспазм
6. Риск развития осложнений со стороны указанных органов и систем существенно отличается при использовании различных НПВП

Профилактика осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ и сердечно-сосудистой системы

Факторы риска

Подавляющее большинство эпизодов серьезных осложнений, связанных с приемом НПВП, возникает у лиц, имеющих определенные факторы риска (ФР). Определение ФР составляет основу для планирования рациональной профилактики.

ФР неравноценны: одни ассоциируются с умеренной, другие – с высокой вероятностью развития осложнений; именно последние имеют наибольшее значение при планировании стратегии применения НПВП в каждом конкретном случае. Наименьшая опасность лекарственной патологии, соответственно, должен быть признана для пациентов, у которых отсутствуют какие-либо факторы риска. Такая зависимость показана для ЖКТ-осложнений: так, число эпизодов кровотечений, клинически выраженных язв и перфораций составляет для больных в группах высокого риска около 2-4 на 100 пациентов/лет, низкого – менее 0.5 эпизодов на 100 пациентов/лет [140,141].

В таблице 6 указаны основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений [140,142-144].

Таблица 6. Основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений

Риск осложнений	Желудочно-кишечный тракт	Сердечно-сосудистая система
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией) ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе Прием низких доз аспирина как антиагрегантного средства (<250 мг/сутки), или любых иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов 	<p><u>Без подсчета SCORE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ИБС* Инфаркт миокарда в анамнезе Ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе ХСН** Сахарный диабет 2 типа ХБП*** <p><u>С подсчетом SCORE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SCORE \geq 5%
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> Пожилой возраст (\geq65 лет) Диспепсия Курение Прием глюкокортикоидов Инфицированность <i>H. pylori</i> 	<ul style="list-style-type: none"> SCORE 1-4%
Низкий	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие каких-либо факторов 	<ul style="list-style-type: none"> SCORE <1% и отсутствие каких-

	риска	либо заболеваний ССС
--	-------	----------------------

*ИБС – ишемическая болезнь сердца

**ХСН – хроническая сердечная недостаточность

***ХБП – хроническая болезнь почек

Наиболее важными факторами риска ЖКТ-осложнений является язвенный анамнез, под которым понимается наличие клинически выраженной язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, выявленной с помощью объективных методов диагностики (эндоскопическое исследование, рентгенография, визуальное обнаружение в ходе хирургической операции), наличие в анамнезе ЖКТ-кровотечения (включая те случаи, когда источник кровотечения не был выявлен) и сопутствующий прием препаратов, влияющих на свертывающую систему крови. Все другие факторы риска ассоциируются с меньшей вероятностью развития осложнений.

Инфекция *H.pylori* является важнейшим этиологическим фактором хронического гастрита, язвы желудка и ДПК, а также ЖКТ-кровотечения из верхних отделов ЖКТ. Наличие *H.pylori* может способствовать развитию НПВП-гастропатии. Поэтому при развитии на фоне приема НПВП язвы и/или кровотечения из верхних отделов ЖКТ, показано тестирование на наличие этого микроорганизма, а при его выявлении – проведение курса эрадикационной терапии в соответствии со стандартами Маастрихтского консенсуса 2012 г. [145]

Однако следует помнить, что эрадикация не снижает полностью риск рецидива НПВП-гастропатии, поэтому при необходимости продолжения приема НПВП следует использовать дополнительные методы профилактики [145].

В отношении оценки кардиоваскулярного риска за последнее время произошли определенные изменения. Здесь, в отличие от практики определения вероятности ЖКТ-осложнений по качественным параметрам (наличие того или иного фактора риска), предлагается использовать прогрессивную количественную оценку, основанную на применении таблицы SCORE (суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет) [144,146]. Главным достоинством этого метода является комплексный учет нескольких «традиционных» факторов риска кардиоваскулярных осложнений и использование общепризнанного стандартного индекса. При этом, если у пациента имеется серьезная патология ССС – ИБС и пережитые кардиоваскулярные катастрофы, а также сахарный диабет (СД) 2 типа, уровень риска автоматически оценивается как высокий.

Следует отметить, что артериальная гипертензия (АГ), наличие которой ранее рассматривалось как самостоятельный фактор риска, теперь предлагается учитывать лишь как один из компонентов в

оценке SCORE. Во-первых, значительное повышение риска осложнений у лиц с АГ отмечается в том случае, когда имеются признаки атеросклероза, а значит, присутствуют иные неблагоприятные факторы (в частности, повышение уровня холестерина). Следует учесть, что повышение АД является важнейшей составляющей при расчете SCORE [146]. Поэтому, если у пациента старше 50 лет имеется высокая АГ, то значение SCORE будет ≥ 2 даже в тех случаях, если другие факторы риска отсутствуют.

С другой стороны, ценность АГ как фактора риска снижает ее высокая популяционная частота (среди «потребителей» НПВП она встречается у ~40%), и широкие возможности ее медикаментозного контроля [147].

Однако, при всем удобстве, применение SCORE в качестве основного инструмента оценки кардиоваскулярного риска, связанного с НПВП, имеет значимое ограничение. Это невозможность расчета данного индекса при первичном приеме больного, если он не имеет «на руках» биохимического анализа крови. Не зная уровень холестерина, нельзя использовать соответствующую таблицу. В тоже время – назначение НПВП относится к ургентным терапевтическим действиям; в самом деле, пациент не может и не должен терпеть боль, пока ему будет выполнен соответствующий тест и врач сможет «правильно» оценить кардиоваскулярный риск. Поэтому, хотя оценка SCORE несомненно должна считаться стандартом расчета вероятности кардиоваскулярных осложнений, в случае первичного приема врачу все же придется ориентироваться на анамнестические данные о наличии клинически выраженной патологии ССС.

Профилактика НПВП-ассоциированных осложнений: выбор наименее опасных НПВП

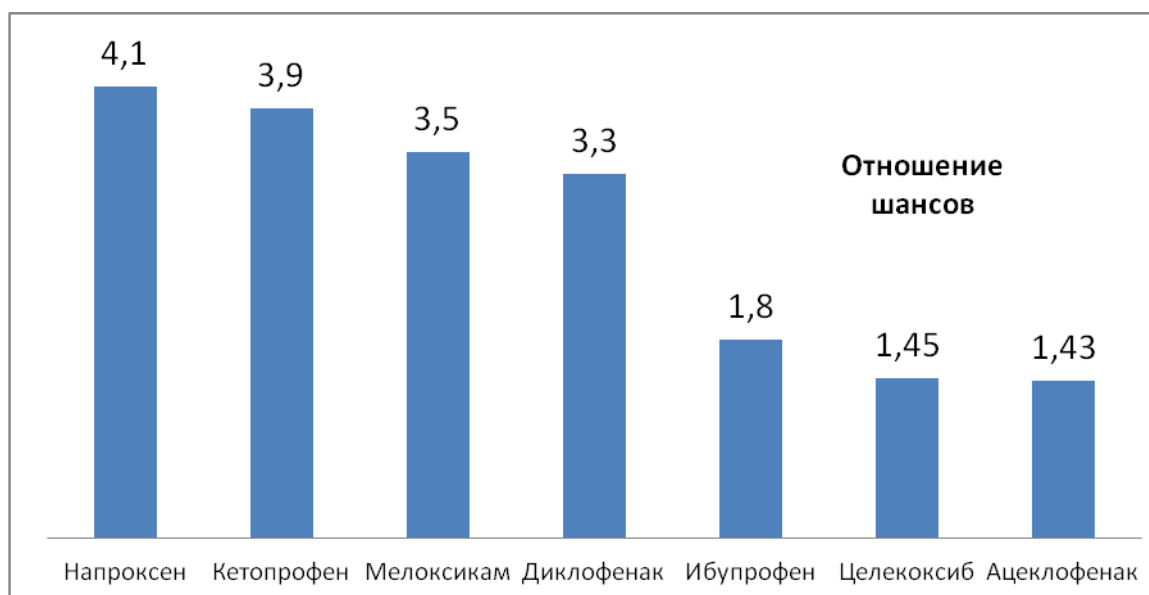
Наименьший риск осложнений со стороны всех отделов ЖКТ показан для целекоксиба. Это подтверждает мета-анализ 52 РКИ (n=51.048), в которых безопасность целекоксиба сравнивалась с н-НПВП и плацебо. Оценивался суммарный индекс негативного влияния на ЖКТ, включавший частоту кровотечений и перфораций верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки, развития клинически выраженных язв и развития анемии (снижение Hb более 20 г/л), связанного с кишечной кровопотерей. Частота этих осложнений составила 1.0, 2.3 и 0.9 эпизода на 100 пациентов/лет [148].

Целекоксиб реже вызывает осложнения у пациентов с факторами риска ЖКТ-осложнений, чем н-НПВП в сочетании с ингибитором протонной помпы (ИПП), что было доказано в РКИ CONDOR. В ходе этого исследования 4481 больной РА или ОА с язвенным анамнезом или возрастом >60 лет, не инфицированные *H.pylori*, в течение 6-ти месяцев принимали целекоксиб 400 мг или диклофенак 150 мг/сутки + омепразол 20 мг. Язвы желудка/ДПК возникли у 5 и 20 больных, ЖДА – у 15 и 77, а

отмена лечения из-за ЖКТ-осложнений потребовалась 6% и 8% больных соответственно ($p < 0.001$) [149].

Низкий риск ЖКТ - осложнений при использовании целекоксиба подтверждается результатом мета-анализа 28 эпидемиологических исследований (выполненных с января 1980 по май 2011 гг.), в которых оценивался относительный риск развития ЖКТ - осложнений при использовании различных НПВП. Целекоксиб демонстрировал минимальный относительный риск (ОР) - 1.45 (95% ДИ 1.17 - 1.81). Опасность развития ЖКТ - осложнений была отчетливо выше при использовании ибупрофена (1.84; 95% ДИ 1.54 - 2.20), диклофенака (3.34; 95% ДИ 2.79 - 3.99), мелоксикама (3.47; 95% ДИ 2.19 - 5.50), нимесулида (3.83; 95% ДИ 3.2-4.6), кетопрофена (3.92; 95% ДИ 2.70 - 5.69), напроксена (4.1; 95% ДИ 3.22-5.23) и индометацина (4.14; 95% ДИ 2.19-5.90). Нужно отметить, что столь же низкий риск ЖКТ - осложнений, как у целекоксиба, был определен для н-НПВП ацеклофенака (1.43; 95% ДИ 0.65 - 3.15) (рис.1) [150].

Рисунок 1. **Относительный риск развития ЖКТ-кровотечения при использовании различных НПВП (мета-анализ 28 популяционных исследований)** [150]



Эторикоксиб существенно реже вызывает диспепсию и язвы желудка/ДПК. Однако частота кровотечений из верхних и нижних отделов ЖКТ при использовании этого препарата не отличается от диклофенака. Это подтверждают данные исследования MEDAL ($n=34.700$): на фоне приема эторикоксиба их частота составила 0.3 и 0.19, диклофенака – 0.32 и 0.23 эпизода на 100 пациентов/лет [151,152].

Аналогичная ситуация отмечается с мелоксикамом. Суммарная частота ЖКТ-осложнений при использовании этого препарата существенно меньше, чем при использовании н-НПВП. Однако риск

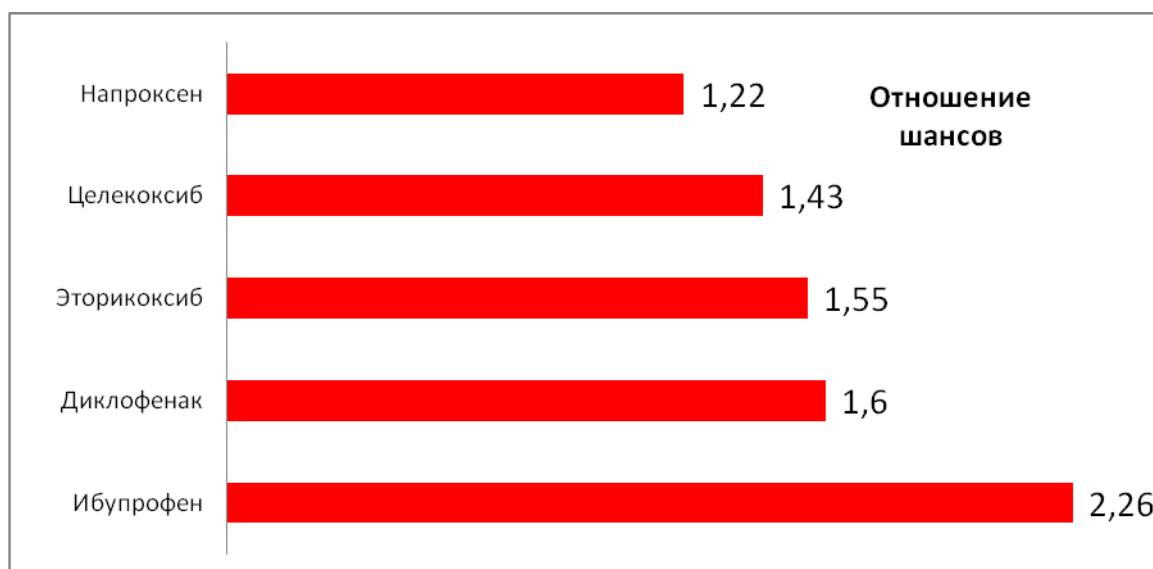
ЖКТ-кровотечений и перфораций на фоне применения этого лекарства в дозе 15 мг не отличается от диклофенака. По данным мета-анализ 28 РКИ (n=21.310) частота серьезных ЖКТ осложнений для мелоксикама 7.5 мг, 15 мг и диклофенака составила 0.03, 0.2 и 0.15 эпизодов на 100 пациентов/лет [153]. Не подтверждает низкий риск ЖКТ-осложнений при использовании мелоксикама и данные популяционных исследований (см. выше).

Хотя хорошая переносимость ацеклофенака и нимесулида, в сравнении с традиционными НПВП, не вызывает сомнений, тем не менее нет хорошо организованных РКИ, которые подтверждали бы преимущество этих препаратов в сравнении с н-НПВП в отношении развития ЖКТ-кровотечений и перфораций.

Кардиоваскулярный риск

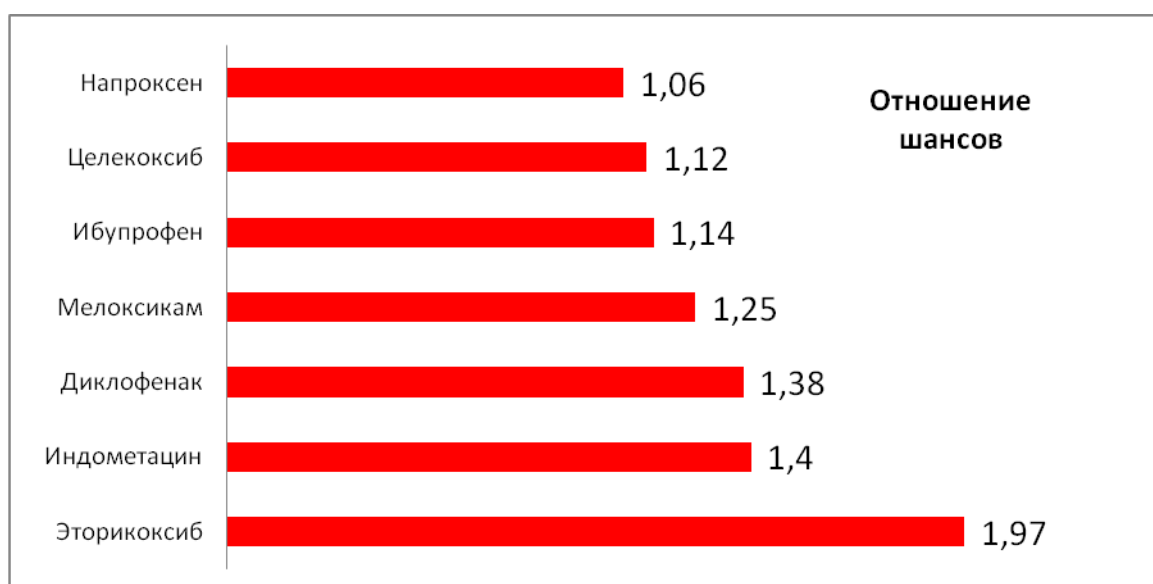
По данным многочисленных клинических и эпидемиологических исследований, наименьший кардиоваскулярный риск имеет напроксен. Этот факт подтверждают данные недавно опубликованного мета-анализа 31 РКИ (суммарно 116.429 больных), в которых изучалась кардиоваскулярная безопасность Н-НПВП (напроксена, диклофенака, ибупрофена) и С-НПВП (целекоксиба, эторикоксиба, лумирококсиба и рофекоксиба); контролем служило плацебо. Критерием оценки являлась частота эпизодов инфаркта миокарда, инсульта и смерти из-за кардиоваскулярных причин. Суммарный риск этих осложнений (число не фатальных инфарктов + не фатальных инсультов + всех случаев гибели из-за кардиоваскулярных катастроф) был наиболее низким для напроксена [154] (рис.2)

Рисунок 2. Суммарный риск осложнений со стороны ССС (не фатальный инфаркт миокарда + не фатальный инсульт + гибель от кардиоваскулярных осложнений) при использовании различных НПВП (мета-анализ 31 РКИ, 116.429 больных) [154]



Аналогичные данные были получены при проведении мета-анализа 25 популяционных исследований, проведенных в 18 независимых популяциях и представляющих индивидуальный риск сердечно-сосудистых осложнений при использовании различных НПВП. Критерием оценки стала частота фатального и не фатального инфаркта миокарда, развитие которого было зафиксировано у ~100000 пациентов. Для напроксена, как и ожидалось, был показан наименьший риск – отношение шансов (ОШ) - 1.06 (0.94-1.2) [155] (рис.3).

Рисунок 3. Относительный риск развития инфаркта миокарда у лиц, принимавших различные НПВП (данные мета-анализа 25 популяционных исследований) [155]



Медикаментозная профилактика

Риск осложнений может быть существенно снижен при использовании медикаментозной профилактики. Основным средством контроля побочных эффектов НПВП со стороны верхних

отделов ЖКТ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) [46,47,137,138]. В настоящее время не вызывает сомнений способность этого класса гастропротекторов снижать частоту развития язв, ЖКТ-кровотечения и диспепсии, существенно улучшая субъективную переносимость НПВП.

Однако ИПП следует использовать лишь при наличии четких показаний, поскольку они имеют собственные «класс-специфические» побочные эффекты – повышение риска кишечных инфекций, пневмоний, прогрессирования остеопороза и т.д. [156]

Возможности медикаментозной профилактики кардиоваскулярных осложнений, связанных с приемом НПВП, ограничены. Ранее с этой целью предлагалось использовать НДА. Однако, как показывают данные последних исследований, НДА недостаточно эффективны для первичной профилактики кардиоваскулярных катастроф (т.е. у лиц, не имевших ранее инфаркта и инсульта). При этом комбинация НПВП и НДА резко повышает риск кровотечений [157-159]. Поэтому специально назначать НДА с профилактической целью пациентам с умеренным или относительно высоким кардиоваскулярным риском, для снижения дополнительной опасности, связанной с назначением НПВП, нецелесообразно. Если же больному требуется прием НДА в связи с перенесенным инфарктом или инсультом, то использование НПВП в этой ситуации противопоказано из-за крайне высокого кардиоваскулярного риска.

Следует помнить, что НПВП могут вступать с аспирином в негативное фармакологическое взаимодействие, что определяется их сродством к единой фармакологической «мишени» - ЦОГ-1 тромбоцитов [102-105]. Эта проблема четко обозначена для ряда н-НПВП (прежде всего, ибупрофена), но не для с-НПВП: поскольку в терапевтических дозах они не блокируют ЦОГ-1, у него не может быть конкурентного антагонизма с НДА [97].

Исходя из этого, ряд экспертов считают, что в случае необходимости назначения НПВП больным, нуждающимся в приеме НДА, наиболее целесообразно использовать коксибы [160].

У лиц, нуждающихся в приеме НПВП и имеющих очень высокий риск ЖКТ-осложнений (наличие в анамнезе осложненных язв или сочетания таких факторов, как язвенный анамнез и прием НДА), с-НПВП необходимо комбинировать с ИПП. Такая комбинация считается более безопасной, чем комбинация н-НПВП и ИПП [50,51].

Это подтверждают данные двух масштабных РКИ VENUS и PLUTO, в которых изучалась эффективность ИПП эзомепразола. В ходе этих работ 1469 больных, имеющих высокий риск ЖКТ-осложнений и не инфицированных *H.pylori*, в течение 6 месяцев принимали н-НПВП или коксибы в комбинации с эзомепразолом или плацебо. Согласно полученным данным, эзомепразол в дозе 20 и

40 мг/сутки эффективно предупреждал появление язв желудка и/или ДПК, при этом число пациентов, у которых развилось данное осложнение, было достоверно большим среди получавших н-НПВП + ИПП – суммарно 6.5%, чем среди получавших коксибы + ИПП – суммарно 2.7% [161].

Преимущество комбинации коксиба и ИПП в сравнении с коксибом без ИПП подтвердило следующее РКИ. Его участниками стал 441 пациент, у которого в анамнезе отмечалось серьезное ЖКТ - кровотечение. В ходе клинического испытания больные в течение 12 месяцев получали целекоксиб 400 мг/сутки, или целекоксиб 400 мг/сутки в комбинации с эзомепразолом 20 мг. В итоге, рецидив кровотечения возник у 8.9% больных, принимавших только целекоксиб, и ни у кого среди лиц, получавших комбинированную терапию ($p < 0.001$) [162].

Основные положения в отношении профилактики осложнений, связанных с приемом НПВП

1. Основным методом профилактики является учет факторов риска и назначение более безопасных НПВП (А)
2. Дополнительными методами профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ является назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) (А)
3. Не следует назначать НДА или другие антитромботические/антикоагулянтные средства для профилактики кардиоваскулярных осложнений, связанных с приемом НПВП у лиц, не имевших в анамнезе инфаркта миокарда или ишемического инсульта (В)
4. Не существует эффективных медикаментозных методов нефро- и гепатопротекции для снижения риска НПВП-ассоциированных осложнений

Основные положения в отношении безопасности отдельных НПВП (данные РКИ и соответствующего мета-анализа)

1. Целекоксиб имеет наименьший риск развития ЖКТ - кровотечений, язв, диспепсии и ЖДА, в т.ч. у больных с факторами риска (1а)
2. Эторикоксиб снижает риск развития диспепсии и бессимптомных язв, но не ЖКТ - кровотечений (в т.ч. из дистальных отделов ЖКТ) (1а)
3. Ацеклофенак, мелоксикам и нимесулид реже вызывают диспепсию (1а) и бессимптомные язвы (2с). Риск развития ЖКТ – кровотечений при использовании мелоксикама 15 мг/сутки равен диклофенаку (1а). Риск развития ЖКТ - кровотечений при использовании ацеклофенака и нимесулида не изучен.
4. Напроксен и целекоксиб в меньшей степени способствуют дестабилизации артериальной гипертензии (1а)
5. Напроксен не повышает риск гибели от кардиоваскулярных причин (2а)

Алгоритм назначения НПВП

Рациональная терапия НПВП должна строиться на основании учета приведенных выше факторов риска; при этом следует учитывать преимущества отдельных представителей этой лекарственной

группы в отношении переносимости и безопасности, а также возможности медикаментозной профилактики.

Имеются три основных сценария применения НПВП:

- Низкая вероятность развития осложнений – отсутствие каких-либо факторов риска со стороны ЖКТ и SCORE = 0. В этом случае можно использовать любые НПВП.
- Умеренная вероятность развития осложнений – наличие каких-либо «неглавных» факторов риска ЖКТ-осложнений и SCORE = 1-4. В этом случае показано использование наиболее безопасных НПВП без какой-либо дополнительной профилактики, или других НПВП на фоне медикаментозной профилактики осложнений.
- Высокая вероятность осложнений – наличие «главных» факторов риска ЖКТ-осложнений и значения SCORE ≥ 5 . В этой ситуации показано применение наиболее безопасных для ЖКТ или ССС препаратов, обязательно в сочетании с активной медикаментозной профилактикой.

Конечно, подходы к профилактике НПВП-ассоциированных осложнений должны быть дифференцированными. Так, очень высокий риск кардиоваскулярных осложнений (наличие ИБС, перенесенный инфаркт миокарда или инсульт, ХСН >2 NYHA) следует рассматривать как противопоказание для использования любых НПВП. В этой ситуации обезболивающая терапия должна основываться на применении альтернативных анальгетиков, таких как комбинация парацетамола и опиоидов, локальное применение НПВП и ГК (последних в виде внутри- и околосуставных инъекций). Пациенты с умеренным риском, например, наличием диспепсии и уровнем SCORE 1-4, представляют широкое поле для выбора более «мягких» НПВП, имеющих здесь преимущество в сравнении с н-НПВП.

Ориентируясь на представленные данные, может быть представлен следующий алгоритм применения НПВП в зависимости от выраженности риска

Таблица 2. Алгоритм назначения НПВП

Риск осложнений		ССС		
		Низкий	Умеренный - Высокий	Очень высокий*
ЖКТ-риск	Низкий	Любые НПВП	НПВП с наименьшим кардиоваскулярным риском: напроксен, целекоксиб, кетопрофен, низкие дозы ибупрофена (≤ 1200 мг/сутки)	Избегать назначения любых НПВП
	Умеренный	н-НПВП + ИПП, с-НПВП	Напроксен + ИПП или целекоксиб	
	Высокий	Целекоксиб или эторикоксиб + ИПП	Целекоксиб + ИПП	

*Перенесенные инфаркт миокарда или ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака, ИБС, СД 2 типа с поражением органов - «мишеней», ХСН ≥ 2 NYHA

Список литературы

1. Шостак Н.А., Рябкова А.А., Савельев В.С., Малярова Л.Н. Желудочно-кишечное кровотечение как осложнение гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Тер. Архив, 2003, №5, 70-74.
2. Евсеев М.А. НПВП-индуцированные гастродуоденальные язвы, осложненные кровотечением. Русский медицинский журнал, 2006, №15, 1099-1107
3. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Бабаянц А.В., Каратеев А.Е. Острые кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта: от эпидемиологии до формирования концепции консервативной терапии. Инфекции в хирургии, 2013, № 4, 11-17
4. Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. J Pharm Pharm Sci (www.cspCanada.org) 2013, 16(5), 821 - 847
5. Lee C, Straus WL, Balshaw R, et al. A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis. Arthritis Rheum. 2004 Oct 15;51(5):746-54.
6. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2008 Apr;12(11):1-278, iii.
7. Stam W, Jansen J, Taylor S. Efficacy of etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, non-selective NSAIDs, and acetaminophen in osteoarthritis: a mixed treatment comparison. Open Rheumatol J. 2012;6:6-20. doi: 10.2174/1874312901206010006. Epub 2012 Apr 3.
8. Sieper J, Klopsch T, Richter M, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. Ann Rheum Dis. 2008 Mar;67(3):323-9. Epub 2007 Jul 6.
9. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD000396. doi: 10.1002/14651858.CD000396.pub3.
10. Derry S, Moore RA. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 22;10:CD004233. doi: 10.1002/14651858.CD004233.pub4.
11. Moore R., Derry S., McQuay H. Discontinuation rates in clinical trials in musculoskeletal pain: meta-analysis from etoricoxib clinical trial reports. Arthritis Res Ther. 2008; 10(3): R53.
12. Combe B, Vélicitat P, Garzón N, Bluhmki E. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients. Inflamm Res. 2001 Mar;50 Suppl 1:S10-6.
13. Neighbor ML, Puntillo KA. Intramuscular ketorolac vs oral ibuprofen in emergency department patients with acute pain. Acad Emerg Med. 1998,5(2): 92-93.
14. Shrestha M, Morgan DL, Moreden JM, et al. Randomized double-blind comparison of the analgesic efficacy of intramuscular ketorolac and oral indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. Ann Emerg Med. 1995 Dec;26(6):682-6.
15. Tramèr M., Williams J., Carroll D., et al. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review. Acta Anaesthesiol Scand. 1998; 42(1): 71-9.
16. Orlando A, Marrone C, Nicoli N, et al. Fatal necrotising fasciitis associated with intramuscular injection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after uncomplicated endoscopic polypectomy. J Infect. 2007 Mar;54(3):e145-8. Epub 2006 Oct 17.
17. Verfaillie G., Knappe S., Corne L. A case of fatal necrotizing fasciitis after intramuscular administration of diclofenac. Eur J Emerg Med. 2002, 9(3): 270-273.
18. Rossi L., Conen D. Intramuscular injections--an outdated form of administration? 6 cases of Staphylococcus aureus sepsis following intramuscular injections. Schweiz Med Wochenschr. 1995, 125(31-32): 1477-1482.
19. Rotman-Pikielny P., Levy Y., Eyal A., Shoenfeld Y. Pyomyositis or "injectiositis"--Staphylococcus aureus multiple abscesses following intramuscular injections. Isr Med Assoc J. 2003, 5(4): 295-296.
20. Frick S., Cerny A. Necrotizing fasciitis due to Streptococcus pneumoniae after intramuscular injection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: report of 2 cases and review. Clin Infect Dis. 2001, 33(5):740-744.

21. Bjordal J, Klovning A, Ljunggren A, Slørdal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain*. 2007 Feb;11(2):125-38. Epub 2006 May 8.
22. Pincus T., Koch G., Lei H., et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 931-939.
23. Daniels S., Bandy D., Christensen S., et al. Evaluation of the dose range of etoricoxib in an acute pain setting using the postoperative dental pain model. *Clin J Pain*. 2011, 27(1): 1-8.
24. DeLemos B., Xiang J., Benson C., et al. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *Am J Ther*. 2011; 18(3):216-226.
25. Innes G., Croskerry P., Worthington J., et al. Ketorolac versus acetaminophen-codeine in the emergency department treatment of acute low back pain. *J Emerg Med*. 1998; 16(4): 549-556.
26. O'Donnell J., Ekman E., Spalding W., et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclooxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res.*, 2009, 37(6): 1789-1802.
27. Кукушкин М.Л. Алгоритмы диагностики и лечения боли в спине. *Русский медицинский журнал*, 2014, №11, 844-848
28. Malanga G, Wolff E. Evidence-informed management of chronic low back pain with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants, and simple analgesics. *Spine J*. 2008;8(1):173-184.
29. Kuritzky L., Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *Journal of Pain Research* 2012;5 579–590
30. White A., Arnold P., Norvell D., et al. Pharmacologic management of chronic low back pain: synthesis of the evidence. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011 Oct 1;36(21 Suppl):S131-43. doi: 10.1097/BRS.0b013e31822f178f
31. De Oliveira GS Jr, Agarwal D, Benzon HT. Perioperative single dose ketorolac to prevent postoperative pain: a meta-analysis of randomized trials. *Anesth Analg*. 2012 Feb;114(2):424-33. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182334d68. Epub 2011 Sep 29.
32. Cepeda MS, Carr DB, Miranda N, et al. Comparison of morphine, ketorolac, and their combination for postoperative pain: results from a large, randomized, double-blind trial. *Anesthesiology*. 2005 Dec;103(6):1225-32.
33. McDaid C, Maund E, Rice S, et al. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the reduction of morphine-related side effects after major surgery: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2010 Mar;14(17):1-153, iii-iv. doi: 10.3310/hta14170.
34. Vardy J, Agar M. Nonopioid drugs in the treatment of cancer pain. *J Clin Oncol*. 2014 Jun 1;32(16):1677-90. doi: 10.1200/JCO.2013.52.8356. Epub 2014 May 5.
35. Rodríguez MJ, Contreras D, Gálvez R, et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain*. 2003 Jul;104(1-2):103-10.
36. Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. A randomised controlled study on the use of anti-inflammatory drugs in patients with cancer pain on morphine therapy: effects on dose-escalation and a pharmacoeconomic analysis. *Eur J Cancer*. 2002 Jul;38(10):1358-63.
37. Pannuti F, Robustelli della Cuna G, Ventaffrida V, et al. A double-blind evaluation of the analgesic efficacy and toxicity of oral ketorolac and diclofenac in cancer pain. The TD/10 recordati Protocol Study Group. *Tumori*. 1999 Mar-Apr;85(2):96-100.
38. McNicol E, Strassels SA, Goudas L, et al. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD005180.
39. Luyten F., Geusens P., Malaise M., et al. A prospective randomised multicentre study comparing continuous and intermittent treatment with celecoxib in patients with osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Rheum Dis*. 2007, 66(1): 99-106.
40. Strand V., Simon L., Dougados M., et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. *J Rheumatol*. 2011; 38(12): 2625-2634.
41. Blachier M, Canouï-Poitrine F, Dougados M, et al. Factors associated with radiographic lesions in early axial spondyloarthritis. Results from the DESIR cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Sep;52(9):1686-93. doi: 10.1093/rheumatology/ket207. Epub 2013 Jun 13.

42. Poddubnyy D, van der Heijde D. Therapeutic controversies in spondyloarthritis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Aug;38(3):601-11. doi: 10.1016/j.rdc.2012.08.005. Epub 2012 Sep 15.
43. Wanders A., Heijde D., Landewé R., et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005, 52(6): 1756-1765.
44. Altman R., Barthel H. Topical therapies for osteoarthritis. *Drugs*. 2011, 71(10): 1259-1279. Baraf H., Gloth F.,
45. Barthel H., et al. Safety and efficacy of topical diclofenac sodium gel for knee osteoarthritis in elderly and younger patients: pooled data from three randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre trials. *Drugs Aging*. 2011, 28(1): 27-40.
46. Derry S., Moore R., Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Sys Rev.*, 2012, sep 12; 9 CD 007400
47. Sostres C., Gargallo C., Lanás A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15 (suppl 3), S3.
48. Lain L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs - nice or necessary? *Rew Gastroenterol Dis* 2004; 4: 33-41.
49. Fries J., Kristen N., Bennet M., et al. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2433-2440.
50. Brooks J, Warburton R, Beales IL. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013 Sep;4(5):206-22. doi: 10.1177/2040622313492188.
51. Scheiman J. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15 (suppl 3), S5.
52. Maiden L., Thjodleifsson B., Seigal A., et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007, 5(9):1040-1045.
53. Adebayo D., Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? *Postgrad Med J*. 2006, 82(965): 186-191.
54. Goldstein J., Eisen G., Lewis B. et al. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2007, 25 (10), 1211–1222.
55. Hawkey CJ, Ell C, Simon B, et al. Less small-bowel injury with lumiracoxib compared with naproxen plus omeprazole. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 May;6(5):536-44. doi: 10.1016/j.cgh.2007.12.023. Epub 2008 Jan 31.
56. Sands G., Shell B., Zhang R. Adverse events in patients with blood loss: a pooled analysis of 51 clinical studies from the celecoxib clinical trial database. *Open Rheumatol J*. 2012; 6: 44-49.
57. Mallen S., Essex M., Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin*. 2011, 27(7): 1359-1366.
58. Lanás A. A review of the gastrointestinal safety data—a gastroenterologist's perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49 Suppl 2: ii 3-10.
59. Насонов Е.Л. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой. *Клин. Фармакол. Терапия* 2003; 12(1): 64-69.
60. Harris C., Breyer M. Update on Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 2006, 1: 236-245
61. Cheng H-F., Harris R. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 525-530.
62. Singh G, Miller JD, Lee FH, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adults with self-reported osteoarthritis: data from the Third National Health and Nutrition Examination survey. *Am J Manag Care* 2002; 8 (Suppl 15): 83-91
63. Harley C, Wagner S. The prevalence of cardiovascular risk factors in patients prescribing anti-inflammatory drugs; data from managed care. *Clin Ther* 2003; 25: 139-149.
64. Curhan G., Willet W., Rosner B., Stampfer M. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger woman. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2204-2208.
65. Forman J., Stampfer M., Curhan G. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension* 2005; 46: 500-507

66. Silverstein F., Faich G., Goldstein J., et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. *JAMA* 2000; 284: 1247-1255
67. Singh G., Fort J., Goldstein J. et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study. *Am J Med* 2006; 119: 255-266.
68. Cannon C., Curtis S., FitzGerald G., et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006, 18; 368(9549): 1771-1781.
69. Chan C., Reid C., Aw T., et al. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens*. 2009; 27(12):2332-2341.
70. Brown J, Dollery C, Valdes G. Interaction of nonsteroidal antiinflammatory drugs with antihypertensive and diuretic agents. *Am J Med*. 1986; 81(Suppl. 2B):43-57.
71. Duraõ V, Martins Prata M, Pires-Goncalves LM. Modification of antihypertensive effect of beta-adrenoreceptor-blocking agents by inhibition of endogenous prostaglandin synthesis. *Lancet* 1977;ii:1005-1007
72. Oates JA. Antagonism of antihypertensive drug therapy by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Hypertension* 1988; 11 (suppl. II):II4-II6.
73. Quilley J., Duchin K., Hudes E., McGiff J. The antihypertensive effect of captopril in essential hypertension. Relationship to prostaglandins and kallikrein-kinin system. *J Hypertension*. 1987; 121-128.
74. Salvetti A., Pedrinalli R., Magagna A., Ugenti P. Differential effects of selective and non-selective prostaglandin-synthesis inhibition on pharmacological response to captopril in patients with essential hypertension. *Clin.Sci*. 1982; 63: 261-263.
75. Watkins J., Abbott E., Hensby C., et al. Attenuation of hypotensive effect of propranolol and thiazide diuretics by indomethacin. *Br.Med. J*. 1980; 281:702-705.
76. Polonia J., Boaventure J., Gama G., et al. Influence of nonsteroidal antiinflammatory drugs on renal function and 24-hour blood pressure-reducing effects of enalapril and nifedipine gastrointestinal therapeutic system in hypertensive patients. *J.Hypertens*. 1995; 13:925-931.
77. Wong D., Spence J., Lamki L., et al. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on control of hypertension of beta-blockers and diuretics. *Lancet* 1986;1:997-1001.
78. Ylitalo P., Pikajava T., Pyykonen M., et al. Inhibition of prostaglandin synthesis by indomethacin interacts with the antihypertensive effect of atenolol. *Clin.Pharmacol. Ther*. 1985; 38:443-449.
79. Baez M., Alvarez C., Weilder D. Effects of the non-steroidal anti-inflammatory drugs, piroxicam or sulindac, on the antihypertensive action of propranolol and verapamil. *J Hypertension* 1987; (suppl. 5): 563-566.
80. Cinquegrani M., Liang C. Antihypertensive effects of pinacidil in patients with and without indomethacin pretreatment. *Clin Exp Hypertension* 1988; 10:411-431.
81. Hardy B., Bartle W., Myers M., et al. Effects of indomethacin on the pharmacokinetics of felodipine. *Br.J.Clin.Pharmacol*. 1988; 26:557-567.
82. Houston M., Weir M., Gray J., et al. The effects of non-steroidal antiinflammatory drugs on blood pressure of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch.Intern.Med*. 1995; 155:1049-1054.
83. Klassen D., Goadfriend T., Schuma A., et al. Assessment of Blood pressure during treatment with naproxen of ibuprofen in hypertensive patients treated with hydrochlorothiazide. *J Clin Pharmacol* 1993; 33:1049-1054.
84. White W., Kent J, Taylor A., et al. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors. *Hypertension* 2002; 39: 929-934
85. Whelton A., Fort J., Puma J., et al. SUCCESS VI Study Group. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther* 2001; 8:85-95.
86. Whelton A., White W., Bello A., et al. SUCCESS VII Investigators. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients \geq 65 years of age with systolic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002; 90:959-63.
87. Sowers J., White W., Pitt B., et al. The effects of cyclooxygenase -2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165: 161-168
88. Dilger K., Herrlinger C., Peters J., et al. Effects of celecoxib and diclofenac on blood pressure, renal function, and vasoactive prostanoids in young and elderly subjects. *J Clin Pharmacol*. 2002; 42: 985-994.

89. Cheng Y., Austin S., Rocca B., et al. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A₂. *Science* 2002; 296: 539-541
90. Grosser T., Fries S., FitzGerald G. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006; 116: 4
91. Schaeferbeke T, Héloire F, Deray G. How to watch over a patient treated with a NSAID in relation to the cardiovascular and renal risk? *Presse Med.* 2006, 35: 41-46.
92. Laine L, White W., Rostom A., Hochberg M. COX-2 Selective Inhibitors in the Treatment of Osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2008, 38 (3), 165-87.
93. Gislason G., Jacobsen S., Rasmussen J., et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2006; 113(25): 2906-2913.
94. Catella-Lawson F., Reilly M., Kapoor S., et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effect of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809-1817
95. Capone M., Sciulli M., Tacconelli S., et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1295-301.
96. Van Solingen R.M., Rosenstein E.D., Mihailescu G., et al. Comparison of the effects of ketoprofen on platelet function in the presence and absence of aspirin *Am. J. Med.*, 2001; 111: 285-289
97. Wilner K., Rushing M., Walden C., et al. Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers. *J Clin Pharm* 2002; 42: 1027-1030
98. Van Ryn J., Kink-Eiband M., Kuritsch I., et al. Meloxicam does not affect the antiplatelet effect of aspirin in healthy male and female volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004; 44:777-784.
99. MacDonald T., Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003; 361: 573-574
100. Garcia Rodriguez L., Varas-Lorenz C., Maguire A., Gonzalez-Perez A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *Circulation* 2004; 109: 3000-3006
101. Kurth T., Glynn R., Walker A., et al. Inhibition of clinical benefit of aspirin on first myocardial infarction by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Circulation* 2003; 108: 1191-1195
102. Hudson M., Baron M., Rahme E., Pilote L. Ibuprofen may abrogate the benefits of aspirin when used for secondary prevention of myocardial infarction. *J Rheumatol* 2005; 32: 1589-1593
103. Curtis J., Wang Y., Portnay E., et al. Aspirin, ibuprofen, and mortality after myocardial infarction. *Br Med J* 2003; 327: 852-856
104. Patel T., Goldberg K. Use of aspirin and ibuprofen compared with aspirin alone and the risk of myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2004; 164: 852-856
105. Singh G., Graham D., Wang H., et al. Concomitant aspirin use reduces the risk of acute myocardial infarction in users of cyclooxygenase-2 selective and some non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl. II): 61 (OP0024 abstr)
106. Scott P., Kingsley G., Scott D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10(11): 1102-1107.
107. Hudson M., Richard H., Pilote L. Different in outcome of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based study. *BMJ* 2005; 330: 1-6
108. Bernatsky S., Hudson M., Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalisation for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005; 44, 677-680.
109. Mamdani M., Juurkin D., Lee D., et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004; 363: 1751-1756
110. Garcia-Rodriguez L., Hernandez-Diaz S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a trigger of clinical heart failure. *Epidemiology* 2003; 14: 240-246
111. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8(6):669-81.
112. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, García Rodríguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis.* 2005 Mar;45(3):531-9.
113. Nawaz FA, Larsen CP, Troxell ML. Membranous nephropathy and nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Am J Kidney Dis.* 2013 Nov;62(5):1012-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.045. Epub 2013 Jun 14.
114. Möller B, Pruijm M, Adler S, et al. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2013 Dec 19. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204078. [Epub ahead of print]

115. Nderitu P., Dood L., Jones . et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam. Pract.* 2013, 30 (3), 247-55. doi: 10.1093/fampra/cm086. Epub 2013 Jan 8.
116. Souter A. Controversies in the perioperative use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Anesth Analg* 1994; 79: 1178–1190
117. Strom B., Berlin J., Kinman J., et al. Parenteral ketorolac and the risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study. *JAMA* 1996; 275: 376–382
118. Weber EW, Slappendel R, Durieux ME, et al. COX 2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and perioperative blood loss in hip surgery. A randomized comparison of indomethacin and meloxicam. *Eur J Anaesthesiol.* 2003 Dec;20(12):963-6.
119. Bricker S., Savage M., Hanning C. Perioperative blood loss and non-steroidal anti-inflammatory drugs: an investigation using diclofenac in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Eur J Anaesthesiol* 1987; 4: 429–434.
120. Wierod F., Frandsen N., Jacobsen J., et al. Risk of haemorrhage from transurethral prostatectomy in acetylsalicylic acid and NSAID-treated patients. *Scand J Urol Nephrol* 1998; 321: 20–22
121. Nikanne E., Kokki H., Salo J., Linna T. Celecoxib and ketoprofen for pain management during tonsillectomy: a placebo-controlled clinical trial. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005, 132, 287-294.
122. Møiniche S., Rømsing J., Dahl J., Tramèr M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: A quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2003; 96:68-77
123. Forrest J, Camu F, Greer I, et al. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain re-lief after major surgery. *British J Anaest* 2002; 88: 227-233.
124. Friedman RJ, Kurth A, Clemens A, et al. Dabigatran etexilate and concomitant use of non-steroidal anti-inflammatory drugs or acetylsalicylic acid in patients undergoing total hip and total knee arthroplasty: no increased risk of bleeding. *Thromb Haemost.* 2012 Jul;108(1):183-90. doi: 10.1160/TH11-08-0589. Epub 2012 May 3.
125. Elia N., Lysakowski C., Tramèr M. Does Multimodal Analgesia with Acetaminophen, Non-steroidal Antiinflammatory Drugs, or Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Patient-controlled Analgesia Morphine Offer Advantages over Morphine Alone?: Meta-analyses of Randomized Trials. *Anesthesiology*, 2005, 103(6), 1296-1304.
126. Unzueta A, Vargas HE. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2013 Nov;17(4):643-56, ix. doi: 10.1016/j.cld.2013.07.009. Epub 2013 Sep 4.
127. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol.* 2010 Dec 7;16(45):5651-61.
128. Laine L., Goldkind L., Curtis SP., et al. How common is diclofenac-associated liver injury? Analysis of 17,289 arthritis patients in a long-term prospective clinical trial. *Am J Gastroenterol.* 2009 Feb;104(2):356-62. doi: 10.1038/ajg.2008.149. Epub 2009 Jan 27.
129. Sanchez-Matienzo D., Arana A., Castellsague J., Perez-Gutthann S. Hepatic disorders in patient treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: A case/noncase analysis of spontaneous reports. *Clinical Therapeutics*, 2006, 28 (8), 1123-1132
130. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R., et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*, 2003, 327, 18-22
131. Gulmez S., Larrey D., Pageaux GP., et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study. *Drug Saf.* 2013 Feb;36(2):135-44. doi: 10.1007/s40264-012-0013-7.
132. Каратеев А.Е. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний. *Consilium medicum.* 2011, 13 (9), 89-95.
133. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нимесулида в реальной клинической практике. *PMЖ*, 2009, 17(21), 1466-1472.
134. Andrès E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 2008 Jan;15(1):15-21.
135. Hamerschlak N, Cavalcanti AB. Neutropenia, agranulocytosis and dipyrrone. *Sao Paulo Med J.* 2005 Sep 1;123(5):247-9. Epub 2005 Dec 8.
136. Mourad AA, Bahna S. Hypersensitivities to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014 Sep;10(9):1263-8. doi: 10.1586/1744666X.2014.946905. Epub 2014 Aug 4.

137. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013 Oct;68(10):1219-32. doi: 10.1111/all.12260. Epub 2013 Oct 5.
138. White AA, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: update on pathogenesis and desensitization. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012 Dec;33(6):588-94. doi: 10.1055/s-0032-1325618. Epub 2012 Oct 9.
139. Simon RA. Adverse respiratory reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004 Jan;4(1):17-24.
140. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S2. doi: 10.1186/ar4174. Epub 2013 Jul 24.
141. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.
142. Burmester G., Lanas A., Biasucci L., et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis*. 2011, 70(5): 818-822.
143. Singh G, Triadafilopoulos S. Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID-related gastrointestinal damage. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 1210-1215.
144. 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):1453-1458.
145. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664. doi:10.1136/gutjnl-2012-302084
146. Conroy RM, Pyorala K., Fitzgerald AP., et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*, 2003, 24, 987-1003.
147. Wang P., Avorn J., Brookhart M., et al. Effects of noncardiovascular comorbidities on anti-hypertensive use in elderly hypertensives. *Hypertension*. 2005, 46(2): 273-279.
148. Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther*. 2013 Jan 8;15(1):R6. doi: 10.1186/ar4134.
149. 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: 173–79
150. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B., et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012; 35(12): 1127-1146.
151. 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: 465–473
152. Laine L., Curtis S., Langman M., et al. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology*. 2008, 135(5): 1517-1525
153. Singh G., Lanas S., Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am. J. Med.*, 2004, 117, 100-106
154. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S., et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: 7086
155. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Salvo F, Nicotra F, Sturkenboom M, Perez-Gutthann S. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2013; 22: 559–570 DOI: 10.1002/pds Published online 25 April 2013 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)
156. Каратеев А.Е. Шесть ножей в спину ингибиторам протонной помпы. *Научно-практическая ревматология*, 2013, №3, 332-340.
157. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Dec 17;312(23):2510-20. doi: 10.1001/jama.2014.15690.

158. Brotons C., Benamouzig R., Filipiak KJ, et al. A Systematic Review of Aspirin in Primary Prevention: Is It Time for a New Approach? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014 Dec 12. [Epub ahead of print]
159. Hennekens CH, Dalen JE. Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease: Current knowledge and future research needs. *Trends Cardiovasc Med*. 2014 Nov;24(8):360-366. doi: 10.1016/j.tcm.2014.08.006. Epub 2014 Sep 1.
160. Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet*. 2007, 22; 370(9605), 2138-2151.
161. 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, 701-710.
162. Chan F., Wong V., Suen B., et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a pro-ton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet*, 2007, 369, 1621-1626.

Список сокращений:

АГ - артериальная гипертензия
АКШ – аортокоронарное шунтирование
ВЗК - воспалительные заболевания кишечника
ДПК - двенадцатиперстная кишка
ЖДА - железодефицитная анемия
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИПП - ингибиторы протонной помпы
НБС - неспецифическая боль в спине
НДА – низкие дозы аспирина
НР – нежелательные реакции
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
Н-НПВП - неселективные НПВП
ОА - остеоартроз
ОПН - острая почечная недостаточность
ОР - относительный риск
ПГ - простагландины
РА - ревматоидный артрит
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
С-НПВП - селективные НПВП
ССС – сердечно - сосудистая система
СпА - спондилоартриты
СО – слизистая оболочка
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СД - сахарный диабет
ФР - фактор риска
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦОГ - циклооксигеназа
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

NNT - Number Needed to Treat