45. Castedoat-Chalumeau N., Hulot J.-S., Amoura Z. et al. Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms of 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. *Rheumatology* 2007;46:808—10.
46. Codeau P., Guillemin L., Fechner J. et al. Disorders of conduction in lupus erythematosus: frequency and incidence in a group of 112 patients. *Ann Med Interne* 1981;132:234—40.
47. Castedoat-Chalumeau N., Hulot J.-S., Amoura Z. et al. Cardiomyopathy related to antimalarial therapy with illustrative case report. *Cardiology* 2006;107:73—80.
48. Chen C.Y., Wang F.L., Lin C.C. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol* 2006;44:173—5.
49. Sperber K., Hom C., Peng Chao C. et al. Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. *Pediatric Rheum* 2009;7:9.
50. Parke A., West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996;23:1715—8.
51. Buchanan N., Toubi E., Khamashta M. et al. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis* 1996;55:486—8.
52. Levy R., Vilela V., Cataldo M. et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: a double-blind and placebo-controlled study. *Lupus* 2001;10:401—4.
53. Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Duhaut P. et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patient with connective tissue diseases: a study one hundred thirty-three cases compared with control group. *Arthr Rheum* 2003;48:3207—11.
54. Clowse M., Magder L., Witter F. et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthr Rheum* 2006;54:3640—7.
55. Hart C.N., Naunton R.F. The ototoxicity of chloroquine phosphate. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1964;80:407—12.
56. Ulberg S., Lindquist N.J., Sjostrand S.E. Accumulation of chorioretinotoxic drugs in the fetal eye. *Nature* 1970;227:1257—8.
57. McChesney E.W. Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxychloroquine sulfate. *Am J Med* 1983;75:11—8.
58. Parke A.L. Antimalarial drugs, pregnancy and lactation. *Lupus* 1993;2(Suppl. 1):S21—S23.
59. James J., Kim-Howard X., Bruner B. et al. Hydroxychloroquine sulfate treatment is associated with later onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16:401—9.
60. Ruiz-Irastorza G., Ugarte A., Egurbide M. et al. Antimalarials may influence the risk of malignancy in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2007;66:815—7.
61. Andrade R.M., Alarcon G.S., Gonzalez L.A. et al. Seizures in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA LIV). *Ann Rheum Dis* 2008;67(6):829—34.
62. Dawson L.J., Caulfield V.L., Stanbury J.B. et al. Hydroxychloroquine therapy in patients with primary Sjögren's syndrome may improve salivary gland hypofunction by inhibition of glandular cholinesterase. *Rheumatology* 2005;44:449—55.
63. Bertsias G., Ioannidis J., Boletis J. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of task force of EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195—205.

Влияние селективных ингибиторов ЦОГ 2 на сердечно-сосудистую систему при ревматических заболеваниях

Р.М. Балабанова

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Представлены данные о влиянии нестероидных противовоспалительных препаратов на состояние сердечно-сосудистой системы у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом. Показано, что применение селективных ингибиторов ЦОГ 2 (Найз) по сравнению с диклофенаком не приводит к повышению АД.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, Найз, артериальная гипертензия.

Контакты: Римма Михайловна Балабанова balabanova@irramn.ru

CARDIOVASCULAR EFFECTS OF SELECTIVE COX-2 INHIBITORS IN RHEUMATIC DISEASES

R.M. Balabanova

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper gives data on the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the cardiovascular system in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. The use of selective COX-2 inhibitors (Naiz) versus diclofenac is not shown to elevate blood pressure.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Naiz, arterial hypertension.

Contact: Rimma Mikhailovna Balabanova balabanova@irramn.ru

Заболевания опорно-двигательного аппарата достаточно распространены в популяции [1]. Наиболее значимыми из них после травм как по влиянию на качество жизни, так и по стоимости лечения являются воспалительные заболевания суставов — ревматоид-

ный артрит (РА), псориатический артрит и остеоартроз (ОА) [2, 3].

В последнее время особое внимание исследователей привлечено к патологии сердечно-сосудистой системы при этих заболеваниях, которая является одной из ведущих при-

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Влияние НПВП на снижение синтеза PG [26]

чин не только ограничения функциональной активности, но и значительного (на 5—10 лет) уменьшения продолжительности жизни пациентов [4, 5].

Публикации последних лет свидетельствуют о том, что в развитии кардиоваскулярных осложнений при ревматических заболеваниях (РЗ) важную роль играет воспаление [6]. Отмечена прямая корреляция между состоянием сосудистой стенки и высоким уровнем СРБ, провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкинов (ИЛ) 1, 6 и др. [7].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) наиболее широко применяются при лечении РЗ, большинство из которых сопровождается болью той или иной степени выраженности. Около 30% пожилых людей вынуждены принимать эти препараты, несмотря на наличие факторов риска развития нежелательных явлений со стороны как желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так и сердечно-сосудистой системы [8].

Врачи хорошо информированы о различных поражениях ЖКТ на фоне приема НПВП — от рефлюксной болезни, диспепсии до таких серьезных, как изъязвление и перфорация слизистой оболочки желудка и кишечника. Причиной развития этих осложнений является способность НПВП блокировать ЦОГ — фермент, регулирующий каскад реакций превращения арахидоновой кислоты в простагландины (PG): простаглицлин и тромбоксан (Tx). Конституциональная изоформа ЦОГ 1 присутствует во многих тканях, включая слизистую оболочку ЖКТ, и отвечает за нормальную клеточную функцию. ЦОГ 2 в норме содержится в небольших количествах в головном мозге, почках, костях, репродуктивных органах у жен-

щин. Под влиянием провоспалительных стимулов ее продукция резко возрастает.

Относительный риск развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ при приеме НПВП составляет 2,2—3,2. Клиническое значение имеют и другие побочные эффекты НПВП — гепатотоксичность, поражение почек, развитие артериальной гипертензии (АГ), задержка жидкости и др. [9].

С большой осторожностью НПВП назначают пожилым пациентам с сопутствующими заболеваниями — АГ, сахарным диабетом, ИБС, — которые увеличивают риск развития нежелательных явлений.

В развитии сердечно-сосудистых осложнений при приеме НПВП важная роль отводится PGI 2 и TxA 2, участвующим в регуляции сосудистого гомеостаза. PGI 2, образующийся в эндотелии сосудов и сосудистых гладкомышечных клетках, обладает антитромботическим и противовоспалительным эффектом, способствует вазодилатации, подавляет адгезию лейкоцитов к эндотелию. TxA 2 способствует выработке тромбоцитов и мононуклеаров, индуцирует вазодилатацию, стимулирует пролиферацию клеток гладкой мускулатуры, способствует митогенезу (см. схему).

Не менее важным ферментом, влияющим на состояние сосудистой стенки, является синтаза оксида азота (NOS), которая представлена тремя изоформами: нейрональной, индуцибельной, эндотелиальной [10]. Нейрональная NOS конституционально в небольших количествах экспрессируется в нейронах, а также присутствует в скелетных мышцах и миокарде. Физиологическое действие индуцибельной NOS направлено на антимикробную активность макрофагов [11]. Эндотелиальная NOS вырабатывается сосудистым эндотелием. Под влиянием провоспалительных цитокинов NOS

Таблица 1. Механизм действия нимесулида

Механизм действия
Ингибирует:
— синтез PGE 2, PGH 2
— синтез фактора активации тромбоцитов
— гипералгезию, индуцированную брадикинином и ФНО α
— активность эластазы, коллагеназы, стромелизина
— синтез лейкотриена В 4
— высвобождение гистамина
— синтез пероксидов и тромбоксана А 2
— синтез ИЛ 6, урокиназы
Активирует:
гиперфосфорилирование глюкокортикоидных рецепторов

генерирует в больших количествах оксид азота, который вовлечен в патогенез воспалительных и аутоиммунных заболеваний. В экспрессии ЦОГ 2 и NOS усиливают воспаление суставов и участвуют в их деструкции [12, 13].

Оксид азота ингибирует агрегацию тромбоцитов, адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к сосудистой стенке, предупреждая развитие атеросклероза. Кроме того, он ингибирует митогенез и пролиферацию клеток сосудов гладкой мускулатуры, замедляя образование фиброза [14].

Для снижения побочных эффектов НПВП был создан новый класс препаратов с преимущественным ингибированием ЦОГ 2, так называемые селективные НПВП (сНПВП).

В ряде исследований была проанализирована частота нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Так, в исследовании VIGOR выявлена более высокая частота (0,5%) инфаркта миокарда у больных РА на фоне терапии рофекоксибом по сравнению с таковой (0,1%) при использовании напроксена, что можно объяснить приемом препарата в дозе, в 2 раза превышающей рекомендуемую [4, 15]. Таких различий не получено в исследовании CLASS, в котором 1/5 больных получали аспирин в качестве кардиопротективного препарата [16].

Влияние НПВП на состояние сердечно-сосудистой системы было проанализировано в популяционном исследовании 107 092 пациентов с признаками сердечной недостаточности. Авторы сделали вывод, что все НПВП (рофекоксиб, целекоксиб, ибупрофен, диклофенак) за исключением напроксена повышают риск сердечно-сосудистых осложнений, в том числе частоту госпитализаций в связи с развитием инфаркта миокарда [17]. Выдвинуто положение, что подавление сНПВП выработки вазодилататоров (простациклина и оксида азота) приводит к повышению АД, ускоряет образование тромба при разрыве атеросклеротической бляшки [18, 19].

Таблица 2. Влияние Найза на АД у больных с РЗ

Авторы	Найз	АД, мм рт. ст.	диклофенак
Н.В. Чичасова и соавт. [34]	Повышение на 1,71±5,2 мм рт. ст.		Повышение на 15,7±11,0 мм рт. ст.
Б.Ф. Немцов и И.А. Шишкина [36]	116,35±8,98 (115,3±8,86)		—
В.И. Мазуров и А.М. Лиля [38]	143 (140)		147 (156)
О.А. Низовцева [35]	108±6,4 (127±5,7)* 143±7,9 (140±12,3)**		112±5,9 (130±12,3) 147±12,4 (156±7,6)

Примечание. Представлены показатели до лечения и в конце исследования (в скобках). * — показатели у пациентов с нормальным АД; ** — у больных АГ.

В России одним из наиболее широко применяемых ингибиторов ЦОГ 2 является нимесулид (Найз), анальгетический эффект которого опосредован снижением активности ноцицептивной системы на периферическом и спинальном уровне. Центральная анальгетическая активность нимесулида зависит от ингибции как ЦОГ 2, так и NOS в спинном мозге, что подтверждено подавлением активации рецепторов NMDA (N-methyl-D-aspartat) при воспалительной гипералгезии [20]. Преимущество нимесулида обусловлено не только его высоким противовоспалительным и анальгетическим действием, но и возможностью применения у пациентов с так называемой аспириновой астмой, низкой частотой развития осложнений со стороны ЖКТ [21] (табл. 1). Безопасность Найза показана в многоцентровом исследовании 600 пациентов с РЗ, получавших препарат в течение 1—3 мес. ЖКТ-осложнения зарегистрированы лишь у 9% больных (при использовании диклофенака — у 31%), при этом не менее 10% больных имели в анамнезе язвенную болезнь. Не было кровотечений и перфорации стенки желудка [29].

При ретроспективной оценке ЖКТ-осложнений, проведенной А.Е. Каратеевым, показано, что эрозии слизистой оболочки и множественные язвы у больных, получавших НПВП, значительно реже развивались при приеме нимесулида [23].

Сравнительное исследование нежелательных эффектов НПВП в большой когорте пациентов (около 400 тыс.) показало, что гепатотоксичность нимесулида ниже таковой диклофенака в 1,1 раза, ибупрофена в 1,3 раза, кеторолака в 1,9 раза [24].

Важным аспектом является влияние НПВП на развитие или динамику АГ. Наиболее актуально это для пациентов с ОА, 40% которых страдает АГ. По нашим неопубликованным данным, из 221 больного ОА 78% имели повышенное АД, 27,7% — ИБС. Течение ОА осложнено и другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний: сахарным диабетом, гиперхолестеринемией, почечной недостаточностью, что приводит к нарастанию случаев инфаркта миокарда, инсульта и значительному повышению расходов на лечение [9]. По данным метаанализа, прием НПВП приводит к повышению АД в среднем на 5,4 мм рт. ст. [25].

В обзоре [27] представлены возможные механизмы влияния НПВП на АД: подавление ЦОГ вызывает снижение продукции PG с вазодилатирующим эффектом (PGE 2) и простагличлина; на почечном уровне ингибция PG снижает гломерулярную фильтрацию с последующим нарастанием уровня мочевины и креатинина, повышает абсорбцию хлоридов с задержкой натрия, развитием отеков и гипертензией, снижает уровень ренина и альдостерона с задержкой калия и развитием гиперкалиемии, повышает содержание

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

антидиуретического гормона (АДГ) [26]. Эти побочные эффекты относительно редки у молодых и относительно здоровых лиц, но часты и опасны у пациентов с недостаточностью функции почек, сердечной недостаточностью и пожилых лиц со склонностью к задержке жидкости даже без приема НПВП [28, 29]. Селективные ЦОГ 2 также могут индуцировать повышение АД, особенно у страдающих АГ, и снижать эффект гипотензивных препаратов [27, 30].

Метаанализ 61 исследования выявил прямую и линейную связь повышения АД с частотой летальных исходов от инфаркта или инсульта независимо от возраста пациентов [5]. В исследовании VIGOR показано, что повышение систолического АД только на 1,6 мм рт. ст. при приеме напроксена и на 4,6 мм рт. ст. при приеме рофекоксиба в 2,88 раза увеличивало риск серьезных кардиоваскулярных осложнений [19]. Сходные результаты получены в исследовании APPROV, в котором сравнивали рофекоксиб и плацебо у 2586 пациентов с колоректальной аденомой. Рофекоксиб повышал АД на 3,4 мм рт. ст., при приеме плацебо, напротив, отмечено снижение АД на 0,5 мм рт. ст. Риск кардиоваскулярных осложнений был в 1,92 раза выше на фоне терапии рофекоксибом. Аналогичные данные получены еще в 2 исследованиях — APE и PreSAP [15, 16]. При использовании целебрекса не увеличивались частота развития АГ, отекающего синдрома, риск развития ИМ и инсульта по сравнению с плацебо [29]. В исследовании CLASS не выявлено различий в частоте кардиоваскулярных осложнений при лечении целебрексом или ибупрофеном и диклофенаком [31]. Целебрекс не оказывает существенного влияния на функцию почек: отеки были у 2,8% больных против 3,4% пациентов, принимавших другие НПВП [32].

По данным постмаркетингового исследования нимесулида, включавшего более 118 млн пациентов, частота кардиоваскулярных осложнений составила около 5% [21]. В метаанализе, в который вошло 100 тыс. больных, получавших нимесулид, только у 11 отмечена возможная связь почечных осложнений с приемом препарата [33].

В отечественной литературе имеется несколько сообщений, касающихся влияния нимесулида (Найза) на развитие АГ (табл. 2). Так, Н.В. Чичасова и соавт. оценивали результаты суточного мониторирования АД у 48 больных РЗ (у 40 — ОА и у 8 — РА) с сопутствующей АГ и ИБС (у 27). В связи с АГ пациенты получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или β -блокаторы. После 3-дневной «отмычки» от НПВП больные были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й группы получали диклофенак 100—150 мг/сут, 2-й группы — Найз 200—400 мг/сут в течение 20 дней. АД регистрировали 6 раз в сутки. Зафиксировано повышение среднесуточного систолического АД (сСАД) в 1-й группе на $15,74 \pm 11,0$ мм рт. ст. (мин. 6, макс. 25), во 2-й группе на $1,71 \pm 5,22$ мм рт. ст. (мин. 5, макс. 10). При приеме диклофенака отмечено повышение и диастолического АД (ДАД), у 16 пациентов появились кардиалгии, у 6 была увеличена доза гипотензивных препаратов. У больных, получавших Найз, не выявлено значимого повышения АД, все они завершили исследование [34].

В исследовании О.А. Низовцевой и соавт. [35] проведено сравнение эффекта диклофенака и Найза у 40 паци-

ентов с ОА, половина из которых имели АГ и получали эналаприл 5—10 мг 2 раза в день. У пациентов с исходно нормальным АД при приеме Найза САД повысилось со $108 \pm 6,4$ до $127 \pm 5,7$ мм рт. ст., а ДАД — с $70,1 \pm 5,3$ до $72,3 \pm 4,6$ мм рт. ст., при этом не было каких-либо субъективных ощущений. У больных с АГ отмечено снижение как САД, так и ДАД.

При использовании диклофенака повышение АД отмечено в обеих подгруппах, что сопровождалось ухудшением самочувствия, появлением одышки, отеков и потребовало коррекции гипотензивной терапии.

У пациентов, принимавших Найз, не выявлено изменений гемодинамики, эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации. Авторы объясняют механизм повышения АД при приеме НПВП задержкой натрия и воды, нарушением прооксидантного баланса и метаболизма оксида азота, а также эндотелиальной функции [35].

Аналогичные результаты получены Б.Ф. Немцовым и И.А. Шишкиной [36], которые оценивали эффект диклофенака и Найза у 40 пациентов с РА, получавших в качестве базисной терапии метотрексат в дозе 7,5—10 мг в неделю. У пациентов изучали динамику АД и концентрацию PGE 2, которая исходно не различалась в группах больных, леченных неселективным или сНПВП. Через 6 мес терапии снижение концентрации PGE 2 у получавших Найз было достоверным в отличие от леченных диклофенаком (соответственно на 12,4 и 42,7%). Среднесуточное АД при лечении сНПВП практически не изменилось: САД — $116,35 \pm 8,98$ и $115,28 \pm 8,86$ мм рт. ст., ДАД — $74,73 \pm 6,68$ и $75,2 \pm 6,5$ мм рт. ст. Не отмечено случаев повышения АД, неблагоприятного изменения суточного профиля и вариабельности АД.

Исследователи, оценивавшие влияние нимесулида у 322 больных с РЗ, получавших в доклиническом периоде препарат не менее 12 мес, не наблюдали эпизодов ишемического инсульта; у 2 пациентов с АГ в анамнезе зафиксированы изменения на ЭКГ. На стационарном этапе повышение АД отмечено у 11,55% больных, преимущественно страдавших АГ [37].

Сравнительная оценка влияния Найза и диклофенака на показатели гемодинамики у 40 пациентов с ОА и АГ не выявила дестабилизации АД при приеме сНПВП (сСАД снизилось со 143 до 140 мм рт. ст.). Напротив, при использовании диклофенака отмечено повышение АД (со 147 до 156 мм рт. ст.). Кроме того, прием диклофенака сопровождался увеличением общего периферического сосудистого сопротивления, объема внеклеточной жидкости, снижением сердечного и ударного индексов, ухудшением показателей функции эндотелия [38].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о безопасности Найза у больных с РЗ, в том числе с сопутствующей АГ, поскольку установлены его безопасность и отсутствие влияния на эффект антигипертензивных препаратов. Преимущество препарата особенно очевидно у пожилых больных, у которых поражение суставов часто сочетается с факторами риска кардиоваскулярных осложнений. Тем не менее применение даже сНПВП требует мониторингирования АД.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Woolf A.D., Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bull WHO 2003;81:646—56.

2. Фоломеева О.М., Эрдес Ш. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах РФ. Науч.-практич

ревматол 2006;2:4—9.

3. Койлубаева Г.М., Амирджанова В.Н., Горячев Д.В. и др. Стоимость ревматоид-

- ного артрита в условиях реальной клинической практики. Науч-практич ревматол 2005;3:61.
4. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты: новые аспекты применения в ревматологии и кардиологии. РМЖ 2003;11(23):1280—4.
 5. Lewington S., Clarke R., Oizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903—13.
 6. Попкова Т.В., Хелковская А.Н., Мач Э.С. и др. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите. *Тер арх* 2007;5:9—14.
 7. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Новиков А.А. и др. Роль системного воспаления в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Науч-практич ревматол 2009;3(прил.):61—70.
 8. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих НПВП: влияние стандартных факторов риска. *Тер арх* 2008;5:62—6.
 9. Singh G., Miller J.D., Huse D.M. et al. Consequences of increased systolic blood pressure in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumat* 2003;30:714—9.
 10. Foestermann U., Gath I., Schwarz P. et al. Isoforms of nitric oxide synthase. Properties, cellular distribution and expressional control. *Biochem Pharmacol* 1995;50:1321—32.
 11. Nathan C.F., Hibbs J.B. Role of nitric oxide synthase in macrophage antimicrobial activity. *Curr Opin Immunol* 1991;3:65—70.
 12. Fermor B., Christensen S.E., Yonn I. et al. Oxygen, nitric oxide and articular cartilage. *Eur Cell Vater* 2007;13:56—65.
 13. Abramson S.B. Nitric oxide in inflammation and pain associated with osteoarthritis. *Arthr Res Ther* 2008;10(Suppl.):1—7.
 14. Foestermann U., Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation* 2006;113:1708—14.
 15. Bresalier R.S., Sandler R.S., Quan H. et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma. Chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092—102.
 16. Solomon S.D., Pfeffer M.A., McMurray J.J. et al. Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas. *Circulation* 2006;114:1028—35.
 17. Gislason G.H., Rasmussen J.N., Abidstrom S.Z. et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of NSAIDs in chronic heart failure. *Arch Intern Med* 2009;169(2):141—9.
 18. Fitzgerald G.A., Cheng Y., Austin S. COX-2 inhibitors and the cardiovascular system. *Clin Experim Rheumatol* 2001;19(6 Suppl. 25):31—6.
 19. White W.B. Cardiovascular effects of the cyclooxygenase inhibitors. *Hypertension* 2007;49:408—18.
 20. Sandrini G., Proietti Cecchini A., Alfonsi E. et al. The effectiveness of nimesulide in hain. A neurophysiological study in humans. *Drugs of Today* 2001;37(Suppl. B):21—9.
 21. Rabasseda X. Safety profile of nimesulide: ten years of clinical experience. *Drugs of Today* 1997;33(1):41—50.
 22. Минушкин О.Н. Использование препарата «Найз» у больных, страдающих сочетанной патологией суставов и поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Науч-практич ревматол 2003;5:72—6.
 23. Каратеев А.Е. Гастродуоденальная безопасность селективных ингибиторов ЦОГ 2: проверка практикой. *Тер арх* 2005;5:69—72.
 24. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other NSAIDs. *Brit Med J* 2003;327:18—22.
 25. Johnson A.G., Nguyen T.V., Day R.D. Do NSAIDs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121:289—300.
 26. Verdecchia P., Angeli F., Mazzotta G. et al. Emerging therapeutic strategies on osteoarthritis patients with hypertension. EULAR Sattellite symposium: Optimising the management of osteoarthritis: emerging therapies. *Brit Med J* 2010; Jan.
 27. Whelton A., Fort J.G., Puma J.A. et al. Cyclooxygenase-2 specific inhibitors and cardiorenal function: a randomised, controlled trial. *Am J Ther* 2001;9:85—95.
 28. Garcia Rodriguez L.A., Hernandez-Diaz S. NSAIDs as a trigger of clinical heart failure. *Epidemiology* 2003;14:240—6.
 29. Solomon D.H., Glynn R., Levin R. et al. NSAID and acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2002;162:1067—74.
 30. Morgan T.O., Anderson A.I., MacLennis R.J. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:241—7.
 31. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs NSAIDs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized Controlled trial. Celecoxib long-term Arthritis-Safety Study. *JAMA* 2000;284:1247—55.
 32. Appel G.A. COX-2 inhibitors and the kidney. *Clin Exp Rheumat* 2001;19(61 Suppl. 25):37—40.
 33. Leone R., Conforti A., Ghiotto E. et al. Nimesulide and renal impairment. *Eur J Clin Pharm* 1999;55:151—4.
 34. Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Насонов Е.Л. Возможность применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 у больных с заболеваниями суставов и артериальной гипертензией. Науч-практич ревматол 2004;2:37—40.
 35. Низовцева О.А. Применение нимесулида (селективного ингибитора ЦОГ 2) при остеоартрозе в сочетании с артериальной гипертензией. Трудный пациент 2008;11:31—4.
 36. Немцов Б.Ф., Шишкина И.А. Влияние нимесулида (Найз) на концентрацию простагландина Е 2 в сыворотке крови и функцию сердечно-сосудистой системы у больных ревматоидным артритом. Науч-практич ревматол 2009;5:18—22.
 37. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А. и др. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида в реальной клинической практике. РМЖ 2009;21:1466—71.
 38. Мазуров В.И., Лиля А.М. Отчет о результатах пилотного исследования по сравнительной оценке влияния Найза (нимесулид) и диклофенака на гемодинамические показатели у больных остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией. СПб.: Медицинская академия последипломного образования, 2007.