

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 А.Е. — д.м.н., заведующий лабораторией гастроэнтерологических проблем у пациентов с ревматическими заболеваниями ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой¹, Москва, Россия;

Насонов Е.Л. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой¹, президент Ассоциации ревматологов России, Москва, Россия;

Яхно Н.Н. — академик РАМН, д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом неврологии НИЦ, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета, директор Научно-образовательного клинического центра неврологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России², президент Российского общества по изучению боли, Москва, Россия;

Ивашкин В.Т. — академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России², президент Российской гастроэнтерологической ассоциации, Москва, Россия

Чичасова Н.В. — д.м.н., профессор кафедры ревматологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России², Москва, Россия;

Алексеева Л.И. — д.м.н., руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза Минздрава России, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой¹, Москва, Россия;

Карпов Ю.А. — д.м.н., профессор, первый заместитель генерального директора, заместитель генерального директора по науке ФГБНУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России³, вице-президент Российского кардиологического общества, Москва, Россия;

Евсеев М.А. — д.м.н., профессор, заведующий 2-м хирургическим отделением ГБУ «Городская клиническая больница №52» ДЗ Москвы⁴, Москва, Россия;

Кукушкин М.Л. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии»⁵, ответственный секретарь Российского общества по изучению боли, Москва, Россия;

Данилов А.Б. — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России², Москва, Россия;

Воробьева О.В. — д.м.н. профессор кафедры нервных болезней ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России², Москва, Россия;

Амелин А.В. — д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии с клиникой ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России⁶, заведующий лабораторией нейрофизиологии и фармакологии боли Института фармакологии им. А.В. Вальдмана, Санкт-Петербург, Россия;

Новикова Д.С. — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой¹, Москва, Россия;

Драпкина О.М. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России², Москва, Россия;

Копенкин С.С. — к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России⁷, Москва, Россия;

Абузарова Г.Р. — д.м.н., руководитель Центра паллиативной помощи онкологическим больным при ФГБНУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России⁸, Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А; ⁴123182, Москва, ул. Пехотная, 3; ⁵125315, Москва, ул. Балтийская, 8; ⁶197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8;

⁷117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁸125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

Представлена новая редакция клинических рекомендаций «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике», подготовленных Ассоциацией ревматологов России, Российским обществом по изучению боли, Российской гастроэнтерологической ассоциацией, Российским кардиологическим обществом, Ассоциацией травматологов-ортопедов России, Ассоциацией междисциплинарной медицины, Российской ассоциацией паллиативной медицины.

В нашей стране НПВП являются важнейшим и наиболее популярным классом анальгетиков. В отличие от мировой практики российские врачи достаточно редко рекомендуют парацетамол как препарат «первой линии» для купирования умеренной или сильной боли, отдавая предпочтение НПВП; использование опиоидных анальгетиков при неонкологических заболеваниях сведено к минимуму из-за жестких ограничений.

НПВП эффективны и удобны в использовании, однако они далеко не безопасны — прием этих препаратов в ряде случаев может приводить к развитию серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек и др. Поэтому применение НПВП должно включать обязательный контроль нежелательных реакций, а выбор конкретного препарата для каждого клинического случая должен основываться на объективной оценке соотношения его эффективности и безопасности. В последние годы опубликованы свежие данные об использовании НПВП при различных заболеваниях, а на российском фармакологическом рынке появилось несколько новых представителей этой лекарственной группы.

Все это определило необходимость создания новой редакции рекомендаций по рациональному использованию НПВП. Они основаны на положениях, имеющих высокий уровень доказательности и подтвержденных результатами хорошо организованных клинических и масштабных популяционных исследований, а также их метаанализом.

Рекомендации предназначены для врачей всех специальностей.

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

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarateev@rambler.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;(1):4–23.

Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice»

Association of Rheumatologists of Russia, Russian Pain Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Cardiology, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Association of Interdisciplinary Medicine, Russian Association of Palliative Medicine

Karateev A.E.¹, Nasonov E.L.¹, Yakhno N.N.², Ivashkin V.T.², Chichasova N.V.², Alekseeva L.I.¹, Karpov Yu.A.³, Evseev M.A.⁴, Kukushkin M.L.⁵, Danilov A.B.², Vorobyeva O.V.², Amelin A.V.⁶, Novikova D.S.¹, Drapkina O.M.², Kopenkin S.S.⁷, Abzarova G.R.⁸

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

³Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

⁴City Clinical Hospital Fifty-Two, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

⁵Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia;

⁶I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

⁷N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

⁸P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552;

²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991;

³15A, Third Cherepkovskaya St., Moscow 121552;

⁴3, Pekhotnaya St., Moscow 123182;

⁵8, Baltiyskaya St., Moscow 125315;

⁶6/8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022;

⁷1, Ostrovityanov St., Moscow 117997;

⁸3, Second Botkinsky Proezd, Moscow 125284

The paper presents the new version of the clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice» prepared by the Association of Rheumatologists of Russia, the Russian Pain Society, the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society of Cardiology, the Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, the Association of Interdisciplinary Medicine, and the Russian Association of Palliative Medicine.

In our country, NSAIDs are the most important and most popular class of analgesics. Unlike global practice, Russian physicians rather rarely recommend paracetamol as a first-line drug to relieve moderate or severe pain, by giving preference to NSAIDs; the use of opioid analgesics for noncancers is minimized because of tight legal restrictions.

NSAIDs are effective and easy-to-use; however, they are far from safe; the administration of these medications may lead to serious gastrointestinal, cardiovascular, renal, and other complications in a number of cases. So the use of NSAIDs should be compulsorily monitored for adverse reactions and the choice of a specific drug for each clinical case should be based on the objective estimation of a ratio of its efficacy to safety.

In recent years, there have been fresh data on the use of NSAIDs for different diseases and a few novel representatives of this drug group have appeared on the Russian pharmacological market.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

This all has necessitated a new version of the guidelines on the rational use of NSAIDs. These are based on the provisions that have high validity and have been confirmed by the results of well-organized clinical and large-scale population-based studies, as well as by their meta-analysis.

The guidelines are intended for physicians of all specialties.

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

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarateev@rambler.ru

For reference: Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):4–23.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>

Значение вопроса

НПВП – обширная группа различных по химической структуре препаратов, объединенных общим механизмом фармакологического действия: блокадой фермента цикло-оксигеназы (ЦОГ2) 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 практики терапевтов, ревматологов, неврологов, анестезиологов, хирургов, травматологов, гинекологов и др. Масштаб применения НПВП можно оценить по уровню продаж: за 2013 г. в нашей стране 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 [1–4], не менее 40–50% случаев острых кровотечений из верхних отделов ЖКТ, потребовавших эндоскопического или хирургического гемостаза, связаны с приемом НПВП.

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 к назначению НПВП, учитывающий клинические особенности заболеваний и фармакологические свойства конкретных препаратов этой группы.

В России имеются особенности назначения анальгетической терапии, которые определяют важность формирования таких рекомендаций. Так, в нашей стране отсутствует практика последовательного подхода к обезболиванию, 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, практически все НПВП, используемые в полной терапевтической дозе, являясь формально рецептурными средствами, 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, которую проводят фирмы-производители, и обилие не вполне достоверной информации могут создавать у врачей ошибочное представление о клинических достоинствах тех или иных НПВП.

Таблица 1. Градация рекомендаций и уровень доказательности, использованные при создании настоящих рекомендаций

Градация рекомендаций	Уровень доказательности	Источник
А	1	1a Систематические обзоры РКИ, выполненных на высоком методическом уровне и с включением однородных групп 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 случаев – контроль
		3b Отдельные исследования случаев – контроль
С	4	Серии наблюдений или отдельные когортные/популяционные исследования невысокого методического уровня
В	5	Мнение экспертов или лабораторные данные

Примечание. РКИ – рандомизированные контролируемые исследования.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

Имеются проблемы и в системе последипломного образования, касающиеся, в частности, обучения практикующих врачей современным принципам ведения пациентов с хронической неонкологической болью. Это приводит к существенным ошибкам при проведении фармакотерапии НПВП: злоупотреблению инъекционными формами, использованию недостаточных или недопустимо высоких доз, слишком коротких или чрезмерно длительных курсов. Как показывают данные эпидемиологических исследований, отсутствие четких критериев оценки риска осложнений приводит к неоправданному назначению НПВП в профилактических целях и, напротив, к недостаточному их использованию у больных, которым они непосредственно показаны.

Все это определяет необходимость создания новой редакции рекомендаций по рациональному использованию НПВП, основанных на современных данных, полученных в ходе хорошо организованных клинических исследований, их метаанализе, а также данных масштабных популяционных исследований, имеющих высокий уровень доказательности. Градация рекомендаций и уровень их доказательности, использованные при создании настоящих рекомендаций, представлены в табл. 1.

Настоящие рекомендации содержат три раздела, в которых представлены основные положения, касающиеся эффективности НПВП, возможных осложнений при их использовании, а также методов профилактики этих осложнений.

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

Классификация

НПВП подразделяют на селективные (с-НПВП) и неселективные (н-НПВП). Последние в терапевтических дозах блокируют не только ЦОГ2, но и ЦОГ1, играющую большую роль в поддержании ряда важных функций 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 табл. 2.

Селективными ЦОГ2-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 селек-

тивностью в отношении ЦОГ2 — мелоксикам и нимесулида. Остальные представители этой лекарственной группы относятся к н-НПВП.

Эффективность

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), спондилоартрит, неспецифическая боль в спине (НБС), подагра и другие метаболические артропатии, локальное воспаление мягких тканей ревматического характера (тендинит, тендовагинит, бурсит) 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, дисменорее.

Эффективность различных НПВП при использовании в адекватных дозах (средних и высоких терапевтических) не отличается. Это подтверждают данные многочисленных РКИ, в которых сопоставляли анальгетическое и противовоспалительное действие с-НПВП и н-НПВП при травмах, операциях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата [5–9]. Данный факт демонстрирует, например, оценка эффективности различных НПВП при ОА (табл.3).

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 (метаанализ 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 была показана в метаанализе 10 РКИ, в которых эторикоксиб (n=2162) сравнивали с плацебо — ПЛ (n=974) у больных ОА. Так, при назначении эторикоксиба 30 мг терапия была прервана у 7,3% пациентов, 60 мг — у 3,6%, 90 мг — у 1,8%, 120 мг — у 0,9%, а при использовании ПЛ — у 16% [11].

Многие российские врачи считают, что в/м введение НПВП обеспечивает значительное преимущество в сравнении с их пероральным приемом — как по скорости наступления обезболивания, так и по его выраженности. Однако это представление опровергается данными клинических исследований [12–14]. Так, имеется систематический анализ данных 26 РКИ (n=2225), в котором сопоставляли результаты различных способов введения НПВП: в/в и в/м инъекций, в виде ректальных свечей, внутривенного введения,

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

Таблица 2. НПВП, используемые в российской медицинской практике

Действующее вещество	Коммерческое название	Разовая доза, мг	Длительность действия, ч	Лекарственные формы	Максимальная 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, быструмакс, кетонал, фламакс, флексен и др.	50–100	6–12	П/о, в/в, в/м, местные	200
Кетопрофена лизиновая соль	Артрозил	320	24	П/о, в/в, в/м, свечи, местные	320
Кеторолак	Кеторол, кетанов, долак и др.	10–30	4–6	П/о, в/в, в/м, местные	90
Лорноксикам	Ксефокам	8–16	12	П/о, в/в, в/м	16
Мелоксикам	Мовалис, амелотекс, артрозан, мирлокс, лем, мелокс, мовасин, мелофлекс и др.	7,5–15	24	П/о в/м, свечи	15
Метамизол	Анальгин, баралгин	250–1000	4–6	П/о, в/в, в/м, свечи	2000
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	П/о	120

Примечание. П/о — пероральные формы (таблетки, капсулы, суспензии, порошки для приготовления раствора); местные — препараты для местного нанесения (мази, гели, спрей); в/м — внутримышечно; в/в — внутривенно.

а также перорального приема. Показания для назначения НПВП были различны: заболевания опорно-двигательной системы, послеоперационная боль, почечная колика, дисменорея. Согласно полученным данным, существенной разницы в эффективности различных лекарственных форм НПВП не отмечено. Единственное достоверное преимущество показано для в/в введения НПВП (в сравнении с пероральным приемом) при купировании почечной колики [15].

При интенсивной острой боли (травмы, хирургические вмешательства и др.) скорость обезболивания 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 эффективности парацетамол. Это подтверждают серия РКИ и соответствующий метаанализ [21]. В качестве иллюстрации можно привести оценку результатов двух однотипных перекрестных 12-недельных РКИ PACES-a и PACES-b, в которых сравнивали эффективность целекоксиба 200 мг, парацетамола 4 г/сут и ПЛ у 1080

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

больных ОА коленных или тазобедренных суставов. Суммарная эффективность НПВП, оцененная по динамике индекса WOMAC, оказалась примерно на 40% выше, чем у парацетамола ($p<0,05$); при этом сами пациенты значительно чаще отдавали предпочтение целекоксибу по сравнению с парацетамолом — 53% против 24% ($p<0,001$) в PACES-a и 50% против 32% ($p=0,009$) в PACES-b [22].

При заболеваниях опорно-двигательного аппарата и боли, связанной с небольшими операциями НПВП не уступают, а, по данным ряда РКИ [23–26], превосходят «мягкие» опиоидные препараты, такие как трамадол и кодеин. Это подтверждают, в частности, результаты двух 6-недельных РКИ ($n=1598$), в которых сравнивали эффективность целекоксиба 400 мг/сут и трамадола 200 мг/сут у пациентов с болью в спине. В обеих работах целекоксиб четко продемонстрировал 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 НР на фоне приема трамадола было значительно выше: из-за лекарственных осложнений пришлось прервать лечение у 16% пациентов, получавших этот препарат, и лишь у 4% больных, принимавших целекоксиб [26].

Одной из наиболее важных областей применения НПВП является купирование острой или контроль хронической НБС [27–30]. По данным метаанализа 65 РКИ ($n=11\,237$), НПВП при этой патологии достоверно эффективнее ПЛ по таким показателям, как снижение интенсивности боли, время полного прекращения боли, потребность в дополнительной анальгезии и восстановление 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 ч у 1 из 2 или 3 пациентов (индекс NNT 2–3). Получены четкие доказательства равной эффективности с-НПВП и н-НПВП, при этом с-НПВП имеют существенное преимущество в плане безопасности, поскольку достоверно реже вызывают серьезные осложнения со стороны ЖКТ [9, 27, 29].

Обычно для купирования эпизода острой НБС достаточно приема НПВП в течение 7–14 дней, однако если боль сохраняется дольше, курс лечения может быть продлен до 4–8 нед. При острой НБС рационально использовать НПВП в комплексе с миорелаксантами, при хронической — с антидепрессантами и габапентиноидами [27–30].

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

Эффективность НПВП для уменьшения послеоперационной боли и снижения дозы опиоидов подтверждена серией РКИ [31, 32]. Весьма показательны данные метаанализа 60 РКИ, в которых изучали опиоид-сберегающее действие парацетамола, н-НПВП и с-НПВП после «больших» хирургических вмешательств. Опиоидный анальгетик (морфин) использовали в системе пациент-контролируемой анальгезии. Его количество (в мг), необходимое в сутки для эффективного контроля боли, достоверно снизилось на фоне при-

Таблица 3. Динамика общей оценки состояния больных ОА, получавших различные НПВП: суммарные данные 29 РКИ ($n=18\,000$) [6]

Препарат	Доза, мг/сут	Отличие от ПЛ, мм (ВАШ)	95% 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

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

ема как н-НПВП — на 10,18 (95% ДИ 8,72–11,65), так и с-НПВП — на 10,92 (95% ДИ 9,08–12,77). Причем эффект НПВП был достоверно выше, чем действие парацетамола, который позволил снизить потребность в морфине на 6,34 (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 играют важную роль в паллиативной анальгетической терапии при онкологических заболеваниях [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 метаанализа (включавшего данные 42 РКИ, $n=3084$), при онкологической боли НПВП достоверно превосходят ПЛ [35–38]. Данные о повышении эффективности обезболивания при комбинации НПВП и опиоидов носят противоречивый характер. Так, из 14 РКИ, в которых изучали этот вопрос, в 5 не отмечено различия между комбинированной терапией и монотерапией опиоидами, а в 9 показано статистически достоверное (хотя и 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]. Об этом свидетельствуют, в частности, данные РКИ, в котором 853 больных ОА в течение 6 мес получали целекоксиб 200 мг «по требованию» (только при обострении) или постоянно (независимо от наличия боли). Если на фоне приема НПВП «по требованию» обострения возникали практически ежемесячно (0,93 эпизода/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 (АС). В настоящее время имеются веские доказательства, подтверждающие способность НПВП замедлять прогрессирование этого заболевания (процесс анкилоза осевого скелета). Поэтому НПВП являются основным патогенетическим средством 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 соавт. [43] 205 боль-

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ных АС в течение 2 лет получали цеlexоксиб в дозе 200 мг/сут, половина из них — ежедневно, независимо от наличия симптомов, а вторая половина — только при необходимости купировать боль («по требованию»). Основным критерием оценки эффективности терапии была динамика рентгенологических изменений позвоночника. За период наблюдения ухудшение рентгенологической картины при регулярном использовании цеlexоксига отмечалось в 2 раза реже, чем при его применении «по требованию»: число больных, имевших негативные изменения, и пациентов, у которых отмечалась серьезная отрицательная динамика, составило 23 и 45% и 11 и 23% соответственно ($p < 0,001$).

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 сомнения [44, 45]. Ее подтверждают результаты метаанализ 34 РКИ ($n=7688$), в которых оценивали 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 ПЛ, при этом индекс NNT через 8–12 нед лечения для раствора 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 пациентам с выраженной коморбидной патологией.

Основные положения, характеризующие эффективность 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 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 в скорости наступления обезболивающего эффекта в сравнении с приемом стандартных таблеток и капсул (1b). В то же время нет однозначных данных о том, что применение НПВП в виде инъекций или водорастворимых форм для приема внутрь имеет преимущество перед пероральными формами 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/сут (1a).

5. НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах при лечении хронической боли не уступают по 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 замедлять прогрессирование болезни (1a).

9. Локальные формы НПВП обладают доказанной анальгетической и противовоспалительной эффективностью (1a).

Безопасность

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

НПВП и ЖКТ

Осложнения со стороны ЖКТ являются наиболее частой и хорошо изученной патологией, ассоциированной с приемом НПВП. Главными элементами патогенеза этих осложнений считаются блокада фермента ЦОГ1 (характерно для н-НПВП) и уменьшение синтеза «цитопротекторных» ПГ. Снижение защитного потенциала слизистой оболочки приводит к ее повреждению под воздействием внешних факторов агрессии: соляной кислоты в верхних отделах ЖКТ, содержимого кишечника (ферментов, желчных кислот, бактерий и продуктов их разрушения в тонкой и толстой кишке) [47–49].

НПВП-гастропатия

Это наиболее известное осложнение НПВП, которое проявляется развитием эрозий слизистой оболочки и язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки, 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 оценивается как 0,5–1 случай на 100 больных в течение года. Пациенты, получающие НПВП, погибают вследствие осложнений со стороны ЖКТ в 2–3 раза чаще, чем лица, не получающие препараты этой группы. В настоящее время в развитых странах 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 оболочки тощей и подвздошной кишки, приводящие к развитию клинически выраженной железодефицитной анемии (ЖДА). Однако в некоторых случаях НПВП-энтеропатия может проявляться профузными кровотечениями, перфорацией кишки и развитием характерных коль-

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

Следует учесть, что ЖДА, развивающаяся как следствие НПВП-энтеропатии, представляет существенную угрозу для здоровья. ЖДА ассоциируется со снижением кислородной емкости крови, уменьшением устойчивости к нагрузкам и в итоге — с повышением риска кардиоваскулярных катастроф. Это подтверждает метаанализ 51 РКИ, в которых сравнивали безопасность цекоксиба и н-НПВП ($n=50\ 116$) с целью определения связи 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 уровня гемоглобина (>20 г/л), частота инфаркта миокарда (ИМ) составила 0,6%, в то время как у пациентов, не имевших признаков анемии, — лишь 0,2%. Аналогично прогрессирование ишемической болезни сердца (ИБС) было отмечено у 1,2 и 0,3% больных [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, но существенно влияет на ее качество и считается основным субъективным критерием переносимости НПВП. Из-за диспепсии более 10% больных прекращают прием НПВП [57, 58].

НПВП и ССС

Прием НПВП способен оказывать негативное влияние на ССС, причем эта патология имеет не меньшее медицинское и социальное значение, чем осложнения со стороны ЖКТ [59]. Спектр возможных НР достаточно широк, различные проявления кардиоваскулярной патологии нередко сочетаются, отягощая друг друга — например, артериальная гипертензия (АГ) и ИБС.

Дестабилизация АГ

ЦОГ1/ЦОГ2-зависимый синтез ПГ играет важную роль в физиологической регуляции сосудистого тонуса и функции почек. ПГ взаимодействуют с ренин-ангиотензиновой системой, модулируя вазоконстрикторный и антиаггегрирующий 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 в результате подавления синтеза ПГ с вазодилаторной активностью (ПГЕ₂ и ПГI₂) и/или усиления высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний, а также увеличения чувствительности рецепторов сосудистой

стенки к действию вазоконстрикторных субстанций; снижение величины почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), увеличение секреции эндотелина 1; токсическое действие НПВП на почки (лекарственная нефропатия). Почечная регуляция артериального давления (АД) во многом определяется активностью ЦОГ2. Поэтому любые НПВП (с-НПВП и н-НПВП) способны оказывать прогипертензивное действие [60, 61].

Оценить реальную частоту данной патологии сложно, поскольку хронические заболевания опорно-двигательной системы (как причина назначения НПВП) и АГ 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 назначают более чем трети больных, страдающих АГ [62, 63].

Результаты серии масштабных ретроспективных и проспективных эпидемиологических исследований, проведенных в США, четко показывают связь между приемом НПВП и развитием АГ. Так, по данным 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, отмеченная в длительных РКИ, колеблется в широких пределах, однако не превышает 5–7% [66–68].

Как показал метаанализ 51 РКИ ($n=130\ 541$), прием с-НПВП ассоциируется с достоверным увеличением риска развития АГ по сравнению с ПЛ (ОШ 1,49; 95% ДИ 1,18–1,88; $p=0,04$). Существенной разницы между с-НПВП и н-НПВП не выявлено: (ОШ 1,12; 95% ДИ 0,93–1,35; $p=0,23$). При этом наиболее существенное негативное влияние на АД продемонстрировали рофекоксиб и эторикокиб [69].

Результаты РКИ показывают, что индометацин, пироксикам и напроксен в средних терапевтических дозах, а также ибупрофен в высокой дозе способны снижать эффективность бета-блокаторов, диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), но в существенно меньшей степени влияют на антигипертензивное действие антагонистов кальция [70–83]. Снижать эффективность антигипертензивных препаратов способны и с-НПВП [84–87]. По данным клинических исследований, цекоксиб в меньшей степени, чем диклофенак, влияет на дестабилизацию АГ [66, 88].

Тромбоэмболические осложнения

«Протромбогенный» потенциал с-НПВП определяется их способностью подавлять ЦОГ2-зависимый синтез простаглицлины клетками сосудистого эндотелия, не оказывая влияния на синтез тромбоксана (ТхА₂), который контролируется ЦОГ1. Возникающее нарушение баланса простаглицлин/ТхА₂ при неблагоприятных обстоятельствах может приводить к усиленной активации, агрегации и адгезии тромбоцитов и увеличению риска тромбообразования [89–91].

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

Тромбоэмболические осложнения считаются класс-специфическим осложнением, 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 непрерыв-

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ного приема высоких доз НПВП. Суммарно более 10% больных с подобными осложнениями погибают [92]. Примером может служить масштабное исследование MEDAL, в котором 34 701 больной ОА и РА на протяжении не менее 1,5 года принимал эторикокиб 60 и 90 мг или диклофенак 150 мг. Частота ИМ у больных, получавших эторикокиб и диклофенак, составила 1,9 и 1,9%, ишемического инсульта (ИИ) — 0,48 и 0,53% соответственно. В каждой из исследуемых групп из-за этих осложнений умерло по 43 пациента [68].

Особенно высок риск сердечно-сосудистых осложнений (в том числе фатальных) у больных ИБС, перенесших ИМ, а также операции на сердце и сосудах (аортокоронарное шунтирование, стентирование). Это подтверждает исследование зависимости между приемом НПВП и риском гибели у больных, перенесших ИМ. Исследуемую группу составили 58 432 пациента, которые прошли успешный курс лечения после первого ИМ в 1995–2002 гг. В дальнейшем 9773 пациента перенесли это осложнение повторно, а 16 573 умерли. Как показал анализ, прием любых НПВП ассоциировался с существенным повышением риска гибели пациентов: ОШ для целекоксиба составило 2,57 (95% ДИ 2,15–3,08); для диклофенака — 2,40 (95% ДИ 2,09–2,80), для ибупрофена — 1,50 (95% ДИ 1,36–1,67) [93].

Взаимодействие с аспирином

По данным экспериментальных исследований, некоторые НПВП (ибупрофен, напроксен, индометацин) могут конкурировать с аспирином за связывание с активным центром ЦОГ1 и нивелировать его антиагрегантный эффект [94, 95]. Однако взаимодействия кетопрофена [96], целекоксиба [97] и мелоксикама [98] с аспирином не отмечено. Данные эпидемиологических исследований, касающиеся риска кардиоваскулярных 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. В то же время в других исследованиях связи между сочетанным приемом аспирина и н-НПВП (включая ибупрофен) и развитием этих осложнений не прослеживалось [99–104].

G. Singh и соавт. [105] (база данных California Medicaide, 1999–2004 гг.), отметили, что применение аспирина снижает риск развития ИМ на фоне лечения рофекоксибом (ОШ 1,31; 95% ДИ 1,20–1,43 против ОШ 1,03; 95% ДИ 0,86–1,24), целекоксибом (ОШ 1,12; 95% ДИ 1,04–1,19 против ОШ 0,88; 95% ДИ 0,76–1,02), мелоксикамом (ОШ 1,52; 95% ДИ 1,03–2,11 против ОШ 0,53; 95% ДИ 0,26–1,10). Прием аспирина не влиял на риск развития ИМ у принимавших индометацин (ОШ 1,65; 95% ДИ 1,14–2,03 против ОШ 1,21; 95% ДИ 0,65–2,27) и ибупрофен (ОШ 1,08; 95% ДИ 0,98–1,19 против ОШ 1,20; 95% ДИ 0,94–1,51).

Хроническая сердечная недостаточность

Регулярный прием НПВП ассоциируется с повышением риска декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с исходной патологией ССС. Патогенез этого осложнения в основном связан с негативным влиянием НПВП на функцию почек, что приводит к задержке воды и натрия, повышению тонуса периферических сосудов и нарастанию постнагрузки [60, 61].

В метаанализе 5 исследований случай — контроль (4657 случаев, 45 862 контроль) показано существенное повыше-

ние 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 РКИ, в которых НПВП сравнивали с ПЛ при неревматических заболеваниях (n=15 750), риск развития ХСН составил 2,31 (95% ДИ 1,34–4,00). В то же время негативное влияние НПВП на развитие ХСН не было четко подтверждено результатами РКИ, проведенных у пациентов с ревматическими заболеваниями (6 РКИ, n=62 653): ОШ 1,14 (95% ДИ 0,85–1,53) [106].

Изучение влияния отдельных НПВП на риск развития ХСН в наблюдательных исследованиях и исследованиях случай — контроль показало, что риск госпитализаций по поводу ХСН увеличивался на фоне приема н-НПВП и рофекоксиба, но не целекоксиба [107–109].

По данным РКИ, декомпенсация ХСН на фоне приема НПВП является редким, но, несомненно, серьезным состоянием. В РКИ SUCCESS-1 частота декомпенсации ХСН составила 0,22 эпизода при приеме целекоксиба против 1,0 на 100 пациентов-лет при использовании диклофенака или напроксена [63]. По результатам программы MEDAL, ХСН стала причиной прерывания терапии у 0,1–0,7%, получавших эторикокиб (в зависимости от дозы) и около 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 (СД). Риск повышается при использовании высоких доз НПВП [110].

Нефротоксичность

Осложнения, связанные с нарушением функции почек, отмечаются у 1–4% больных, регулярно принимающих НПВП. Развитие этого осложнения определяется влиянием на ЦОГ1- и ЦОГ2-индуцированный синтез ПГЕ₂ и простагличина, регулирующих тонус почечных артериол (следовательно, СКФ), а также экскрецию соли и воды в почечных канальцах [4, 111]. Характер и тяжесть почечных осложнений могут варьировать в широких пределах. На фоне приема НПВП описано развитие мембранозной нефропатии, интерстициального нефрита с нефротическим синдромом и остро го папиллярного некроза. Известна связь между развитием острой почечной недостаточности (ОПН) и приемом НПВП. Это подтверждают данные популяционного исследования случай — контроль, охватившего 386 916 жителей Великобритании, у которых было отмечено 103 эпизода ОПН. При сопоставлении с контролем (n=5000) наблюдалось существенное повышение риска развития ОПН на фоне приема НПВП (ОШ 3,2; 95% ДИ 1,8–5,8) [112]. ОПН, возникающая на фоне приема НПВП, обычно обратима: функция почек быстро восстанавливается после отмены этих лекарств. ОПН редко развивается у лиц без серьезной коморбидной патологии. По данным ряда исследований, важнейшими факторами, способствующими развитию этого осложнения на фоне приема НПВП, являются АГ, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек (ХБП) и прием ряда препаратов — диуретиков, ингибиторов АПФ, блокаторов кальциевых каналов, аминогликозидов и др. [4, 111, 113].

Данные о влиянии НПВП на прогрессирование хронических заболеваний почек противоречивы. Так, в ходе длительного когортного исследования изучали влияние приема НПВП на функцию почек. Исследуемую группу составил

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Таблица 4. Риск развития осложнений на фоне приема НПВП для периоперационного обезболивания, по данным метаанализа

Осложнение	н-НПВП	Контроль	ОШ (95% ДИ)
Кровотечение из области операции	13 (1,7) из 760	1 (0,2) из 604	4,54 (1,54–13,4)
ЖКТ-кровотечение	4 (2,3) из 171	0 из 111	5,12 (0,65–40,6)
Олигурия	24 (4,3) из 560	9 (2,2) из 409	1,69 (0,82–3,47)
Почечная недостаточность*	1 (0,9) из 111	0 из 105	7,03 (0,14–355)
Осложнения	с-НПВП	Контроль	ОШ (95% ДИ)
Кровотечение из области операции	Нет	Нет	–
ЖКТ-кровотечение	3 (0,7) из 442	0 из 221	4,45 (0,4–50)
Олигурия	53 (12,0) из 450	18 (8,1) из 222	1,47 (0,81–2,48)
Почечная недостаточность*	7 (1,4) из 512	0 из 291	4,86 (1,05–23,4)

Примечание. В скобках – показатели в процентах. * – повышение уровня креатинина >2 мг/дл.

4101 больной РА, средний срок наблюдения – 3,2 года. Оказалось, что у пациентов с компенсированной функцией почек (СКФ >30 мл/мин) прогрессирования на фоне приема НПВП не отмечалось: снижение СКФ составило -0,87 мл/мин/год (95% ДИ от -1,15 до -0,59). Этот показатель не отличался от динамики СКФ у лиц, не получавших НПВП: -0,67 мл/мин/год (95% ДИ от -1,26 до -0,09; $p=0,63$) [114].

Недавно были представлены систематический обзор и метаанализ 7 популяционных исследований, посвященные этому вопросу. Критерием прогрессирования заболевания почек было снижение СКФ >15 мл/мин. Согласно полученным данным, регулярный прием НПВП не повышал риск такого ухудшения (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,86–1,07), однако использование высоких доз НПВП ассоциировалось с умеренным риском (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,06–1,5) [115].

Существенно чаще негативное действие НПВП на функцию почек проявляется задержкой жидкости с появлением отеков, незначительным снижением СКФ и АГ. Так, в 6-месячном исследовании CLASS ($n=8000$) число отмен терапии из-за таких НР составило 44 (1,1%) у больных, принимавших целекоксиб 800 мг, и 41 (1,0%) у больных, принимавших диклофенак 150 мг или ибупрофен 2400 мг [66]. По данным 18-месячного РКИ MIDAL ($n=34\,700$), нарушение функции почек привело к прекращению лечения у 0,4–2,3% больных, получавших эторикоксиб 90 и 60 мг, и 0,4–1,0% пациентов, принимавших диклофенак 150 мг [68].

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 тонзиллэктомия [121, 122].

Частота кровотечений из области операционной раны у больных, получавших НПВП, превышает 1%, однако большинство кровотечений имеют низкую интенсивность и не требуют повторного хирургического вмешательства или гемотрансфузии. Это демонстрирует РКИ, включавшее

11 245 больных после «больших» хирургических операций. Пациенты 1-й группы получали кеторолак (парентерально 1–2 дня до 90 мг/сут, затем 1–7 дней перорально до 40 мг/сут), 2-й группы – диклофенак (парентерально 1–2 дня до 150 мг/сут, затем 1–7 дней перорально до 150 мг/сут), 3-й группы – кетопрофен (парентерально 1–2 дня до 200 мг/сут, затем перорально 1–7 дней до 200 мг/сут). Частота послеоперационных кровотечений составила 1,1; 1,4 и 0,6% соответственно. При этом ЖКТ-кровотечения возникли лишь у 4 больных (причем среди них не было пациентов, получавших кеторолак) [123].

Факторами риска являются большой объем хирургического вмешательства, наличие исходных гемокоагуляционных нарушений и применение антикоагулянтов, которое увеличивает опасность кровотечения в 2–3 раза [116, 117]. По данным РКИ, у пациентов, получающих НПВП, использование в периоперационном периоде пероральных ингибиторов тромбина (таких, как дабигатран) более безопасно, чем применение низкомолекулярных гепаринов [124].

В ряде РКИ показано, что при использовании с-НПВП хирургические кровотечения возникают реже, чем при назначении н-НПВП. Данные метаанализа 52 РКИ ($n=4895$), в которых сравнивали эффективность и безопасность различных НПВП для периоперационного обезболивания, также позволяют говорить о существенном преимуществе с-НПВП в плане снижения риска послеоперационного кровотечения, но не в отношении иных осложнений, в частности почечной недостаточности [125] (табл. 4).

Гепатотоксические реакции

Все НПВП могут вызывать нарушения функции печени, однако тяжелые гепатотоксические реакции, сопровождающиеся клинически выраженным холестазом или развитием ОПН, наблюдаются крайне редко (не более 1 случая на 10 000 пациентов-лет) [126, 127]. Например, в РКИ MEDAL из 17 289 больных, на протяжении 1,5 лет принимавших диклофенак 150 мг/сут, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) >3 раз по сравнению с нормой отмечено у 527 (3,1%), а >10 раз – у 86 (0,5%). Однако эти показатели быстро нормализовались при отмене препарата. Лишь

4 (0,023%) больных были госпитализированы из-за гепатотоксических реакций, причем никому из них не потребовалась пересадка печени и никто не умер [128].

Тем не менее имеется большое количество сообщений о развитии при приеме НПВП печеночной недостаточности, приведшей к пересадке печени или летальному исходу. Большинство из этих эпизодов связаны с использованием нимесулида и диклофенака [129]. Риск осложнений со стороны печени стал причиной запрещения нимесулида в ряде стран мира. Вместе с тем в европейском эпидемиологическом исследовании, включавшем около 400 тыс. лиц, принимавших НПВП, не показано существенных различий в гепатотоксичности нимесулида и ряда других препаратов этой группы, например диклофенака и ибупрофена [130].

Связь между приемом НПВП и развитием ОПН была изучена на основании 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 – в 192. Оценка относительного риска развития ОПН показала, что нимесулид менее опасен, чем парацетамол и ибупрофен, и фактически равен по гепатотоксичности диклофенаку и кетопрофену [131]. Данные российских исследований и анализ отечественной литературы не подтверждают 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. Однако полагают, что риск выше у пожилых пациентов, имеющих сопутствующие заболевания печени и принимающих, кроме НПВП, другие гепатотоксические препараты и алкоголь [126, 127].

По данным РКИ, мелоксикам, целекоксиб и эторикоксиб существенно реже вызывают повышение уровня АЛТ и аспартатаминотрансферазы, чем н-НПВП [66, 128].

Иные осложнения

При использовании НПВП могут возникать гематологические осложнения (наиболее часто при приеме метамизола и индометацина) [134, 135], тяжелые кожные аллергические реакции [136, 137] и бронхоспазм (у страдающих бронхиальной астмой) [138, 139] (табл. 5).

Основные положения, касающиеся развития осложнений, связанных с приемом НПВП

1. Все НПВП могут вызывать осложнения со стороны ЖКТ: диспепсию, язвы, кровотечения и перфорацию верхних и нижних отделов ЖКТ, ЖДА вследствие поражения тонкой кишки (НПВП-энтеропатия), обострение и осложнения воспалительных заболеваний кишечника.

2. Все НПВП могут вызывать осложнения со стороны ССС: дестабилизацию АГ и сердечной недостаточности, повышать риск кардиоваскулярных катастроф (ИМ, ИИ) 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 различается при использовании различных НПВП.

Профилактика осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ и ССС

Факторы риска

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

Факторы риска 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 должна быть признана для пациентов, у которых отсутствуют 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 риска – <0,5 эпизодов на 100 пациентов-лет [140, 141].

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

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

Инфекционирование *H. pylori* является важнейшим этиологическим фактором хронического гастрита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, а также ЖКТ-кровотечения из верхних отделов ЖКТ. Наличие *H. pylori* может способствовать развитию НПВП-гастропатии. Поэтому при возникновении на фоне приема НПВП язвы и/или кровотечения из верхних отделов ЖКТ показано тестирование на наличие этой инфекции, а при ее выявлении – проведение курса эрадикационной терапии в соответствии со стандартами Маастрихтского консенсуса 2012 г. [145]. Однако следует помнить, что эрадикация *H. pylori* не снижает полностью риск рецидива НПВП-гастропатии, поэтому при необходимости продолжения приема НПВП следует использовать дополнительные методы профилактики [145].

Оценка кардиоваскулярного риска за последнее время претерпела определенные изменения. В отличие от практики определения вероятности ЖКТ-осложнений по качественным параметрам (наличие того или иного фактора риска) в этом случае предлагается использовать прогрессивную

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Таблица 5. Основные осложнения, связанные с приемом НПВП

Осложнение	Частота (на 100 больных в год)	Патогенез (основной механизм)	Типичные клинические проявления	Диагностика
НПВП-гастропатия	0,5–1	Блокада ЦОГ1, снижение количества ПГ в слизистой оболочке ЖКТ, что уменьшает ее защитный потенциал и провоцирует повреждение под действием кислоты желудочного сока	Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечения, перфорация и стриктура верхних отделов ЖКТ	ЭГДС
НПВП-ассоциированная диспепсия	10–40	Контактное действие НПВП; повышение проницаемости слизистой оболочки для H ⁺	Гастралгии, тошнота, тяжесть в эпигастрии после приема НПВП	Наличие жалоб при отсутствии ЭГДС-изменений
НПВП-энтеропатия	0,5–1	Блокада ЦОГ1, снижение количества ПГ в слизистой оболочке 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	ВКЭ; маркеры проницаемости и воспаления кишки (кальпротектин и др.)
АГ	2–10	Блокада ЦОГ2 в почках	Повышение АД, снижение эффективности антигипертензивных препаратов (ингибиторов АПФ и др.)	СМАД*
Острые кардиоваскулярные нарушения	0,5–1,0	Усиление тромбообразования из-за нарушения баланса между синтезом ТхА ₂ (ЦОГ1-зависимый процесс) и простагличина (ЦОГ2-зависимый процесс) за счет подавления последнего	ИМ, ИИ, коронарная смерть	Ухудшение течения ИБС на фоне приема НПВП
Нефротоксические реакции	~1,0	Снижение ЦОГ1/ЦОГ2- зависимого синтеза ПГ в ткани почек	Задержка жидкости, снижение СКФ, развитие ОПН и прогрессирование ХБП	Контроль СКФ
Послеоперационное кровотечение	0,5–1,0	Антитромботическое действие из-за нарушения баланса между синтезом ТхА ₂ (ЦОГ1- зависимый процесс) и простагличина (ЦОГ2-зависимый процесс) за счет подавления первого	Повышенная кровоточивость после операции	Увеличение времени свертывания крови; тщательный контроль кровопотери

Примечание. ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия; СМАД – суточное мониторирование АД.

количественную оценку, основанную на применении таблицы SCORE (суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет) [144, 146]. Главными достоинствами этого метода являются комплексный учет нескольких традиционных факторов риска кардиоваскулярных осложнений и использование общепризнанного стандартного индекса. При этом, если у пациента имеются серьезные патологии CCC (ИБС и пережитые кардиоваскулярные катастрофы, а также СД 2-го типа), уровень риска автоматически оценивается как высокий.

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 высокое АД, то значение SCORE будет >2 даже в тех случаях, когда другие факторы риска отсутствуют. В то же время ценность АГ как фактора риска снижают ее высокая популяционная частота (среди

«потребителей» НПВП она встречается примерно у 40%) и широкие возможности медикаментозного контроля [147].

Однако применение SCORE в качестве основного инструмента оценки кардиоваскулярного риска, связанного с НПВП, имеет существенное 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. Но назначение НПВП относится к urgentным 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 данные анамнеза о наличии клинически выраженной патологии CCC.

Выбор наименее опасных в отношении ЖКТ-осложнений НПВП

Наименьший риск осложнений со стороны всех отделов ЖКТ показан для целекоксиба. Это подтверждает мета-

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Таблица 6. Основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений

Риск осложнений	ЖКТ	ССС
Высокий	Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией); ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе; прием низких доз аспирина как антиагрегантного средства (<250 мг/сут) или любых иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов	Без подсчета SCORE: ИБС, ИМ, ИИ/ТИА в анамнезе, ХСН, СД 2-го типа, ХБП С подсчетом SCORE: SCORE ≥5%
Умеренный	Пожилые возраст (≥65 лет), диспепсия, курение, прием ГК, инфицированность <i>H. pylori</i>	SCORE 1–4%
Низкий	Отсутствие факторов риска	SCORE <1% и отсутствие заболеваний ССС

Примечание. ГК — глюкокортикоиды; ТИА — транзиторная ишемическая атака.

анализ 52 РКИ (n=51 048), в которых безопасность целекоксиба сравнивали с таковой н-НПВП и ПЛ. Оценивали суммарный индекс негативного влияния на ЖКТ, связанного с кишечной кровопотерей: частоту кровотечений и перфораций верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки, развития клинически выраженных язв и анемии (снижение уровня гемоглобина >20 г/л). 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 в возрасте >60 лет, не инфицированный *H. pylori*, в течение 6 мес принимал целекоксиб 400 мг или диклофенак 150 мг/сут + омепразол 20 мг. Язвы желудка/двенадцатиперстной кишки 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 подтверждают результаты метаанализа 28 эпидемиологических исследований (выполненных с января 1980 г. по май 2011 г.), в которых оценивали относительный риск развития ЖКТ-осложнений при использовании различных НПВП. Целекоксиб продемонстрировал минимальный относительный риск — 1,45 (95% ДИ 1,17–1,81). Опасность развития ЖКТ-осложнений была отчетливо выше при использовании ибупрофена (ОШ 1,84; 95% ДИ 1,54–2,20), диклофенака (ОШ 3,34; 95% ДИ 2,79–3,99), мелоксикама (ОШ 3,47; 95% ДИ 2,19–5,50), нимесулида (ОШ 3,83; 95% ДИ 3,2–4,6), кетопрофена (ОШ 3,92; 95% ДИ 2,70–5,69), напроксена (ОШ 4,1; 95% ДИ 3,22–5,23) и индометацина (ОШ 4,14; 95% ДИ 2,19–5,90). Столь же низкий риск ЖКТ-осложнений, как у целекоксиба, был определен для н-НПВП ацеклофенака (ОШ 1,43; 95% ДИ 0,65–3,15; рис.1) [150].

Эторикоксиб существенно реже вызывает диспепсию и язвы желудка/двенадцатиперстной кишки. Однако частота кровотечений из верхних и нижних отделов ЖКТ при использовании этого препарата не отличается от таковой 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 приеме н-

НПВП. Однако риск ЖКТ-кровотечений и перфораций на фоне применения мелоксикама в дозе 15 мг не отличается от такового диклофенака. По данным метаанализа 28 РКИ (n=21 310), частота серьезных ЖКТ-осложнений для мелоксикама 7,5 и 15 мг и диклофенака составила 0,03; 0,2 и 0,15 эпизодов на 100 пациентов-лет [153]. Не подтверждают 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 перед н-НПВП в отношении развития ЖКТ-кровотечений и перфораций.

Выбор наименее опасных в отношении ССС-осложнений НПВП

По данным многочисленных клинических и эпидемиологических исследований, наименьший кардиоваскулярный риск имеет напроксен. Это подтверждают данные недавно опубликованного метаанализа 31 РКИ (суммарно 116 429 больных), в которых изучали кардиоваскулярную безопасность н-НПВП (напроксена, диклофенака, ибупрофена) и с-НПВП (целекоксиба, эторикоксиба, луми-рококсиба и рофекоксиба), контролем служило ПЛ. Критерием оценки являлась частота эпизодов ИМ, инсульта и смерти из-за кардиоваскулярных причин. Суммарный риск этих осложнений (число нефатальных ИМ + нефатальных инсультов + всех случаев гибели из-за кардиоваскулярных катастроф) был наиболее низким для напроксена [154] (рис. 2).

Аналогичные данные получены при метаанализе 25 популяционных исследований, проведенных в 18 независимых популяциях и представляющих индивидуальный риск кардиоваскулярных осложнений при использовании различных НПВП. Критерием оценки стала частота фатального и нефатального ИМ, развитие которого зафиксировано примерно у 100 000 пациентов. Для напроксена, как и ожидалось, был показан наименьший риск: ОШ -1,06 (0,94–1,2) [155] (рис. 3).

Медикаментозная профилактика осложнений, связанных с приемом НПВП

Риск осложнений может быть существенно снижен при использовании медикаментозной профилактики. Основным средством контроля побочных эффектов НПВП со стороны верхних отделов ЖКТ являются ИПП [46, 47, 137, 138]. В на-

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

стоящее 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 возникновения кишечных инфекций, пневмонии, прогрессирования остеопороза и т. д. [156]

Возможности медикаментозной профилактики кардиоваскулярных осложнений, связанных с приемом НПВП, ограничены. Ранее с этой целью предлагалось использовать низкие дозы аспирина (НДА). Однако, как показывают данные последних исследований, НДА недостаточно эффективны для первичной профилактики кардиоваскулярных катастроф (т. е. у лиц, не имевших ранее ИМ и инсульта). При этом комбинация НПВП и НДА резко повышает риск кровотечений [157–159]. Поэтому назначать НДА с профилактической целью пациентам с умеренным или относительно высоким кардиоваскулярным риском для снижения дополнительной опасности, связанной с приемом НПВП, нецелесообразно. Если же больному требуется прием НДА в связи с перенесенным ИМ 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 взаимодействие, что определяется их сродством к единой фармакологической «мишени» — ЦОГ1 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 ЦОГ1, у них не может быть конкурентного антагонизма с НДА [97]. Исходя из этого ряд экспертов считает, что в случае необходимости назначения НПВП больным, нуждающимся в приеме НДА, наиболее целесообразно использовать коксибы [160].

У пациентов, нуждающихся в приеме НПВП и имеющих очень высокий риск ЖКТ-осложнений (осложненные язвы или сочетание язвенного анамнеза и приема НДА), с-НПВП необходимо комбинировать с ИПП. Такая комбинация считается более безопасной, чем комбинация н-НПВП и ИПП [50, 51]. Это подтверждают данные двух мас-

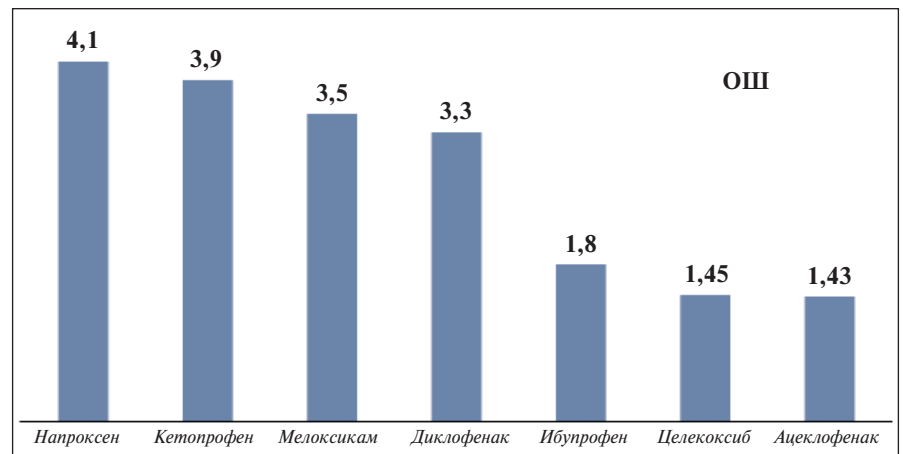


Рис. 1. Риск развития ЖКТ-кровотечения при использовании различных НПВП (метаанализ 28 популяционных исследований) [150]

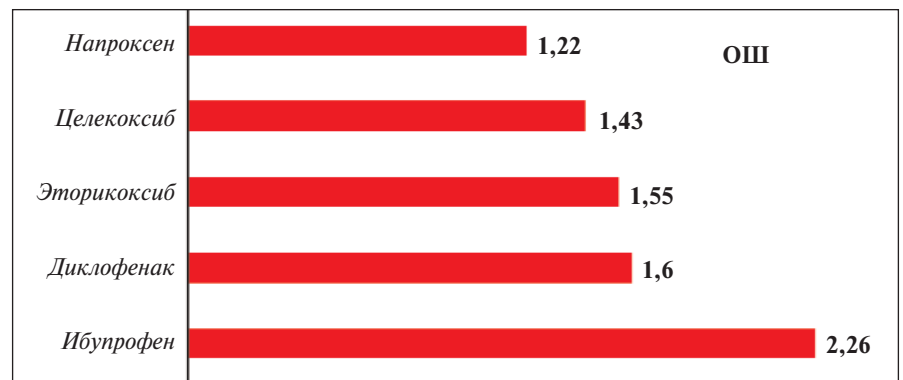


Рис. 2. Суммарный риск осложнений со стороны ССС (нефатальный ИМ + нефатальный инсульт + гибель от кардиоваскулярных осложнений) при использовании различных НПВП: метаанализ 31 РКИ (n=116 429) [154]



Рис. 3. Риск развития ИМ у лиц, принимавших различные НПВП (данные метаанализа 25 популяционных исследований) [155]

штабных РКИ VENUS и PLUTO, в которых изучали эффективность ИПП эзомепразола. В этих работах 1469 больных, имеющих высокий риск ЖКТ-осложнений и не инфицированных *H. pylori*, в течение 6 мес принимали н-НПВП или коксибы в комбинации с эзомепразолом или ПЛ. Согласно полученным данным, эзомепразол в дозе 20 и 40 мг/сут эффективно предупреждал появление язв желудка и/или двенадцати-

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Таблица 6. Алгоритм назначения НПВП

ЖКТ		ССС	
Риск осложнений	низкий	умеренный-высокий	очень высокий*
низкий	Любые НПВП	НПВП с наименьшим кардиоваскулярным риском: напроксен, целекоксиб, кетопрофен, низкие дозы ибупрофена (≤ 1200 мг/сут)	Избегать назначения любых НПВП
умеренный	н-НПВП + ИПП, с-НПВП	Напроксен + ИПП или целекоксиб	
высокий	Целекоксиб или эторикоксиб + ИПП	Целекоксиб + ИПП	

* — ИМ или ИИ/ТИА в анамнезе, ИБС, СД 2-го типа с поражением органов-«мишеней», ХСН ≥ 2 NYHA.

перстной кишки, 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, в котором участвовал 441 пациент с серьезным ЖКТ-кровотечением в анамнезе. В этом клиническом испытании больные в течение 12 мес получали целекоксиб 400 мг/сут или целекоксиб 400 мг/сут + эзомепразол 20 мг. Рецидив кровотечения возник у 8,9% больных, принимавших только целекоксиб, и ни у кого среди получавших комбинированную терапию ($p < 0,001$) [162].

Основные положения, касающиеся профилактики осложнений, связанных с приемом НПВП

1. Основным методом профилактики — учет факторов риска и назначение более безопасных НПВП (А).
2. Дополнительным методом профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ является назначение ИПП (А).
3. Не следует назначать НДА или другие антитромботические/антикоагулянтные средства для профилактики кардиоваскулярных осложнений, связанных с приемом НПВП, пациентам, не имевшим в анамнезе ИМ или ИИ (В).
4. Не существует эффективных медикаментозных методов нефро- и гепатопротекции для снижения риска НПВП-ассоциированных осложнений.

Основные положения, характеризующие безопасность отдельных НПВП (данные РКИ и соответствующего метаанализа)

1. Целекоксиб имеет наименьший риск развития ЖКТ-кровотечений, язв, диспепсии и ЖДА, в том числе у больных с факторами риска (1а).
2. Эторикоксиб снижает риск развития диспепсии и бессимптомных язв, но не ЖКТ-кровотечений, в том числе 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/сут сопоставим с таковым диклофенака

(1а). Риск развития ЖКТ-кровотечений при использовании ацеклофенака и нимесулида не изучен.

4. Напроксен и целекоксиб в меньшей степени способствуют дестабилизации АГ (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 факторов риска со стороны ЖКТ и SCORE=0. Можно использовать любые НПВП.

- Умеренная вероятность развития осложнений — наличие «неглавных» факторов риска ЖКТ-осложнений и SCORE=1–4. Показано использование наиболее безопасных НПВП без дополнительной профилактики или других НПВП на фоне медикаментозной профилактики осложнений.

- Высокая вероятность осложнений — наличие «главных» факторов риска ЖКТ-осложнений и SCORE ≥ 5 . Рекомендуется 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 ИМ 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). При умеренном риске, например наличии диспепсии и уровне SCORE 1–4, имеются широкие возможности для выбора более «мягких» НПВП, которые в этом случае предпочтительнее н-НПВП.

Ориентируясь на представленные данные, может быть использован следующий алгоритм назначения НПВП в зависимости от выраженности риска (табл. 6).

1. Шостак НА, Рябкова АА, Савельев ВС, Малиарова ЛН. Желудочно-кишечное кровотечение как осложнение гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Терапевтический архив*. 2003;(5):70–4. [Shostak NA, Ryabkova AA, Savel'ev VS, Malyarova LN. Gastrointestinal bleeding as a complication of gastropathy associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2003;(5):70–4. (In Russ.)].
2. Евсеев МА. НПВП-индуцированные гастродуоденальные язвы, осложненные кровотечением. *Русский медицинский журнал*. 2006;(15):1099–107. [Evseev MA. NSAID-induced gastroduodenal ulcer complicated by bleeding. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2006;(15):1099–107. (In Russ.)].
3. Гельфанд БР, Проценко ДН, Бабаянц АВ, Каратеев АЕ. Острые кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта: от эпидемиологии до формирования концепции консервативной терапии. *Инфекции в хирургии*. 2013;(4):11–7. [Gel'fand BR, Protsenko DN, Babayants AV, Karateev AE. Severe bleeding from the upper parts of the gastrointestinal tract: from epidemiology to the formation of the concept of conservative therapy. *Infektsii v khirurgii*. 2013;(4):11–7. (In Russ.)].
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*. 2013;16(5):821–47.
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 nonsteroidal 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. Nonsteroidal 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 RA, Derry S, McQuay HJ. Discontinuation rates in clinical trials in musculoskeletal pain: meta-analysis from etoricoxib clinical trial reports. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(3):R53. doi: 10.1186/ar2422. Epub 2008 May 8.
12. Combe B, Velicitat P, Garzon N, Bluhmki E. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Inflamm 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 Feb;5(2):118–22.
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. Tramer MR, Williams JE, Carroll D, et al. Comparing analgesic efficacy of nonsteroidal 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 Sep;9(3):270–3.
18. Rossi L, Conen D. Intramuscular injections—an outdated form of administration? 6 cases of *Staphylococcus aureus* multiple abscesses following intramuscular injections. [Article in German]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1995 Aug 8;125(31–32):1477–82.
19. Rotman-Pikielny P, Levy Y, Eyal A, Shoenfeld Y. Pyomyositis or «infectiositis»—*Staphylococcus aureus* multiple abscesses following intramuscular injections. *Isr Med Assoc J*. 2003 Apr;5(4):295–6.
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 Sep 1;33(5):740–4. Epub 2001 Aug 6.
21. Bjordal J, Klovning A, Ljunggren A, Stordal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain*. 2007 Feb;11(2):125–38. 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 Aug;63(8):931–9. Epub 2004 Apr 13.
23. Daniels SE, Bandy DP, Christensen SE, et al. Evaluation of the dose range of etoricoxib in an acute pain setting using the post-operative dental pain model. *Clin J Pain*. 2011 Jan;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 May;18(3):216–26. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181ccc307.
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 Jul–Aug;16(4):549–56.
26. O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM, et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective nonsteroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res*. 2009 Nov–Dec;37(6):1789–802.
27. Кукушкин МЛ. Алгоритмы диагностики и лечения боли в спине. *Русский медицинский журнал*. 2014;(11):844–48. [Kukushkin ML. Algorithms for diagnosis and treatment of back pain. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(11):844–48. (In Russ.)].
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 (Phila Pa 1976)*. 2011 Oct 1;36(21 Suppl):S131–43. doi: 10.1097/BRS.0b013e31822f178f.
29. Kuritzky L, Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res*. 2012;5:579–90. doi: 10.2147/JPR.S6775. Epub 2012 Nov 28.
30. White AP, Arnold PM, Norvell DC, et al. Pharmacologic management of chronic low back pain: synthesis of the evidence. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011 Oct 1;36(21 Suppl):S131–43. doi: 10.1097/BRS.0b013e31822f178f.
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. McDauid C, Maund E, Rice S, et al. Paracetamol and selective and nonselective nonsteroidal 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. Rodriguez MJ, Contreras D, Galvez R, et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain*. 2003 Jul;104(1–2):103–10.
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 FP, Geusens P, Malaise M, et al. A prospective randomised multicentre study comparing continuous and intermittent treatment with celecoxib in patients with osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jan;66(1):99–106. Epub 2006 Jun 30.
40. Strand V, Simon LS, Dougados M, et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. *J Rheumatol*. 2011 Dec;38(12):2625–34. doi: 10.3899/jrheum.110636. Epub 2011 Nov 1.
41. Blachier M, Canoui-Poitaine 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/kt207. 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 DV, Landewe R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(6):1756–1765.
44. Altman R., Barthel H. Topical therapies for osteoarthritis. *Drugs*. 2011 Jul 9;71(10):1259–79. doi: 10.2165/11592550-000000000-00000.
45. Baraf HS, Gloth FM, Barthel HR, et al. Safety and efficacy of topical diclofenac sodium gel for knee osteoarthritis in elderly and younger patients: pooled data from three randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre trials. *Drugs Aging*. 2011 Jan 1;28(1):27–40. doi: 10.2165/11584880-000000000-00000.
46. Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;9:CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub2.
47. Sostres C, Gargallo CJ, Lanás A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S3. doi: 10.1186/ar4175. Epub 2013 Jul 24.
48. Lain L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs – nice or necessary? *Rev Gastroenterol Disord*. 2004;4 Suppl 4:S33–41.
49. Fries JF, Murtagh KN, Bennett M, et al. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Aug;50(8):2433–40.
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 JM. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S5. doi: 10.1186/ar4177. Epub 2013 Jul 24.
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 Sep;5(9):1040–5. Epub 2007 Jul 10.
53. Adebayo D, Bjarnason I. Is nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? *Postgrad Med J*. 2006 Mar;82(965):186–91.
54. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, et al. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 May 15;25(10):1211–22.
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;6:44–9. doi: 10.2174/1874312901206010044. Epub 2012 May 11.
57. Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin*. 2011 Jul;27(7):1359–66. doi: 10.1185/03007995.2011.581274. Epub 2011 May 12.
58. Lanás A. A review of the gastrointestinal safety data – a gastroenterologist's perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 May;49 Suppl 2:ii3–10. doi: 10.1093/rheumatology/keq058.
59. Насонов ЕЛ. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой. Клиническая фармакология и терапия 2003;12(1):64–9. [Nasonov EL. Analgesic therapy in rheumatology: a journey between Scylla and Charybdis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2003;12(1):64–9. (In Russ.)].
60. Harris RC, Breyer MD. Update on Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Mar;1(2):236–45. Epub 2006 Feb 1.
61. Cheng HF, Harris RC. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension. *Hypertension*. 2004 Mar;43(3):525–30. Epub 2004 Jan 19.
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 Oct;8(15 Suppl):S383–91.
63. Harley C, Wagner S. The prevalence of cardiovascular risk factors in patients prescribing anti-inflammatory drugs; data from managed care. *Clin Ther*. 2003 Jan;25(1):139–49.
64. Curhan GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 28;162(19):2204–8.
65. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension*. 2005 Sep;46(3):500–7. Epub 2005 Aug 15.
66. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, 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 Sep 13;284(10):1247–55.

67. Singh G, Fort JG, Goldstein JL, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study. *Am J Med.* 2006 Mar;119(3):255–66.
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 CC1, Reid CM, Aw TJ, et al. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens.* 2009 Dec;27(12):2332–41. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283310dc9.
70. Brown J, Dollery C, Valdes G. Interaction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with antihypertensive and diuretic agents. *Am J Med.* 1986 Aug 25;81(2B):43–57.
71. Durao V, Prata MM, Goncalves LM. Modification of antihypertensive effect of beta-adrenoreceptor-blocking agents by inhibition of endogenous prostaglandin synthesis. *Lancet.* 1977 Nov 12;2(8046):1005–7.
72. Oates JA. Antagonism of antihypertensive drug therapy by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Hypertension.* 1988 Mar;11(3 Pt 2):II4–6.
73. Quilley J, Duchin KL, Hudes EM, McGiff JC. The antihypertensive effect of captopril in essential hypertension. Relationship to prostaglandins and kallikrein-kinin system. *J Hypertens.* 1987 Feb;5(1):121–8.
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;63:261–3.
75. Watkins J, Abbott EC, Hensby CN, et al. Attenuation of hypotensive effect of propranolol and thiaside diuretics by indomethacin. *Br Med J.* 1980 Sep 13;281(6242):702–5.
76. Polonia J, Boaventura I, Gama G, et al. Influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function and 24-hour blood pressure-reducing effects of enalapril and nifedipine gastrointestinal therapeutic system in hypertensive patients. *J Hypertens.* 1995 Aug;13(8):925–31.
77. Wong DG, Spence JD, Lamki L, et al. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on control of hypertension of beta-blockers and diuretics. *Lancet.* 1986 May 3;1(8488):997–1001.
78. Ylitalo P, Pitkäärvä T, Pykönen ML, et al. Inhibition of prostaglandin synthesis by indomethacin interacts with the antihypertensive effect of atenolol. *Clin Pharmacol Ther.* 1985 Oct;38(4):443–9.
79. Baez MA, Alvarez CR, Weidler DJ. Effects of the non-steroidal anti-inflammatory drugs, piroxicam or sulindac, on the antihypertensive action of propranolol and verapamil. *J Hypertens Suppl.* 1987 Dec;5(5):S563–6.
80. Cinquegrani MP, Liang CS. Antihypertensive effects of pinacidil in patients with and without indomethacin pretreatment. *Clin Exp Hypertens A.* 1988;10(3):411–31.
81. Hardy BG, Bartle WR, Myers M, et al. Effects of indomethacin on the pharmacokinetics of felodipine. *Br J Clin Pharmacol.* 1988 Nov;26(5):557–62.
82. Houston MC, Weir M, Gray J, et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med.* 1995 May 22;155(10):1049–54.
83. Klassen D, Goodfriend TL, Schuna AA, et al. Assessment of Blood pressure during treatment with naproxen of ibuprofen in hypertensive patients treated with hydrochlorothiazide. *J Clin Pharmacol.* 1993 Oct;33(10):971–8.
84. White WB, Kent J, Taylor A, et al. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors. *Hypertension.* 2002 Apr;39(4):929–34.
85. Whelton A, Fort JG, Puma JA, 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 Mar-Apr;8(2):85–95.
86. Whelton A, White WB, Bello AE, et al. SUCCESS VII Investigators. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients ≥ 65 years of age with systolic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol.* 2002 Nov 1;90(9):959–63.
87. Sowers JR, White WB, 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 Jan 24;165(2):161–8.
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 Sep;42(9):985–94.
89. Cheng Y, Austin SC, Rocca B, et al. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2. *Science.* 2002 Apr 19;296(5567):539–41.
90. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest.* 2006 Jan;116(1):4–15.
91. Schaefferbeke T, Heloire F, Deray G. How to watch over a patient treated with a NSAID in relation to the cardiovascular and renal risk? *Presse Med.* 2006 Sep;35 Suppl 1:41–6.
92. Laine L, White WB, Rostom A, Hochberg M. COX-2 Selective Inhibitors in the Treatment of Osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2008 Dec;38(3):165–87. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.10.004. Epub 2008 Jan 4.
93. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2006 Jun 27;113(25):2906–13. Epub 2006 Jun 19.
94. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effect of aspirin. *N Engl J Med.* 2001 Dec 20;345(25):1809–17.
95. Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Apr 19;45(8):1295–301.
96. van Solingen RM, Rosenstein ED, Mihailescu G, et al. Comparison of the effects of ketoprofen on platelet function in the presence and absence of aspirin. *Am J Med.* 2001 Sep;111(4):285–9.
97. Wilner KD, Rushing M, Walden C, et al. Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2002 Sep;42(9):1027–30.
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 Jul;44(7):777–84.
99. MacDonald T, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003;361:573–574
100. Garcia Rodriguez LA, Varas-Lorenzo C, Maguire A, Gonzalez-Perez A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *Circulation.* 2004 Jun 22;109(24):3000–6. Epub 2004 Jun 14.
101. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, et al. Inhibition of clinical benefit of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Circulation.* 2003 Sep 9;108(10):1191–5. Epub 2003 Aug 25.
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 Aug;32(8):1589–93.
103. Curtis JP, Wang Y, Portnay EL, et al. Aspirin, ibuprofen, and mortality after myocardial infarction. *BMJ.* 2003 Dec 6;327(7427):1322–3.
104. Patel TN, Goldberg KC. Use of aspirin and ibuprofen compared with aspirin alone and the risk of myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2004 Apr 26;164(8):852–6.
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 abst)
106. Scott PA, Kingsley GH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2008 Nov;10(11):1102–7. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.013. Epub 2008 Aug 29.
107. Hudson M., Richard H., Pilote L. Different in outcome of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or nonsteroidal anti-inflammatory drugs: population based study. *BMJ* 2005 Jun 11; 330 (7504): 1370
108. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalisation for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 May;44(5):677–80. Epub 2005 Mar 22.
109. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet*. 2004 May 29;363(9423):1751–6.
110. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a trigger of clinical heart failure. *Epidemiology*. 2003 Mar;14(2):240–6.
111. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2009 Nov;8(6):669–81. doi: 10.1517/14740330903311023.
112. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis*. 2005 Mar;45(3):531–9.
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, Doos L, Jones PW, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract*. 2013 Jun;30(3):247–55. doi: 10.1093/fampra/cms086. Epub 2013 Jan 8.
116. Souter A. Controversies in the perioperative use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Anesth Analg*. 1994 Dec;79(6):1178–90.
117. Strom BL, Berlin JA, Kinman JL, et al. Parenteral ketorolac and the risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A post-marketing surveillance study. *JAMA*. 1996 Feb 7;275(5):376–82.
118. Weber EW, Slappendel R, Durieux ME, et al. COX 2 selectivity of nonsteroidal 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 SR, Savage ME, Hanning CD. Perioperative blood loss and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an investigation using diclofenac in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Eur J Anaesthesiol*. 1987 Nov;4(6):429–34.
120. Wierod FS1, Frandsen NJ, Jacobsen JD, et al. Risk of haemorrhage from transurethral prostatectomy in acetylsalicylic acid and NSAID-treated patients. *Scand J Urol Nephrol*. 1998 Apr;32(2):120–2.
121. Nikanne E, Kokki H, Salo J, Linna TJ. Celecoxib and ketoprofen for pain management during tonsillectomy: a placebo-controlled clinical trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Feb;132(2):287–94.
122. Moiniche S, Romsing J, Dahl JB, Tramer MR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: A quantitative systematic review. *Anesth Analg*. 2003 Jan;96(1):68–77.
123. Forrest JB, Camu F, Greer IA, et al. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br J Anaesth*. 2002 Feb;88(2):227–33.
124. Friedman RJ, Kurth A, Clemens A, et al. Dabigatran etexilate and concomitant use of nonsteroidal 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, Tramer MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology*. 2005 Dec;103(6):1296–304.
126. Unzueta A, Vargas HE. Non-steroidal 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. Nonsteroidal 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. *Clin Ther*. 2006 Aug;28(8):1123–32.
130. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*. 2003 Jul 5;327(7405):18–22.
131. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study. *Drug Saf*. 2013 Feb;36(2):135–44. doi: 10.1007/s40264-012-0013-7.
132. Каратеев АЕ. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний. *Consilium medicum*. 2011;13(9):89–95. [Karateev AE. The Russian experience in the use of nimesulide: clinical trials review. *Consilium medicum*. 2011;13(9):89–95. (In Russ.)].
133. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Братыгина ЕА, Аширова ТБ. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нимесулида в реальной клинической практике. *Русский Медицинский Журнал*. 2009;17(21):1466–72. [Karateev AE, Alekseeva LI, Bratygina EA, Ashirova TB. Evaluation of the frequency of adverse effects with long-term use of nimesulide in real clinical practice. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2009;17(21):1466–72. (In Russ.)].
134. Andres E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2008 Jan;15(1):15–21.
135. Hamerschlag N, Cavalcanti AB. Neutropenia, agranulocytosis and dipyrene. *Sao Paulo Med J*. 2005 Sep 1;123(5):247–9. Epub 2005 Dec 8.
136. Mourad AA, Bahna S. Hypersensitivities to nonsteroidal 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, Baybek 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 nonsteroidal 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 nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):818–22. doi: 10.1136/ard.2010.128660. Epub 2010 Sep 10.
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 Oct;59(10):1210–7.
144. Lanas A, Tornero J, Zamorano JL. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Aug;69(8):1453–8. doi: 10.1136/ard.2009.123166. Epub 2010 May 24.
145. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012 May;61(5):646–64. 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 Jun;24(11):987–1003.
147. Wang PS, Avorn J, Brookhart MA, et al. Effects of noncardiovascular comorbidities on anti-hypertensive use in elderly hypertensives. *Hypertension*. 2005 Aug;46(2):273–9. Epub 2005 Jun 27.
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 FK, Lanas A, Scheiman J, et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*. 2010 Jul 17;376(9736):173–9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60673-3. Epub 2010 Jun 16.
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 Dec 1;35(12):1127–46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.
151. Laine L, Curtis SP, Cryer B, et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2007 Feb 10;369(9560):465–73.
152. Laine L, Curtis SP, Langman M, et al. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology*. 2008 Nov;135(5):1517–25. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.067. Epub 2008 Aug 3.
153. Singh G, Lanes S, Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med*. 2004 Jul 15;117(2):100–6.
154. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011 Jan 11;342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086.
155. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. 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 АЕ. Шесть ножей в спину ингибиторам протонной помпы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):332–40. [Karateev AE. Six stabs in the back of proton pump inhibitors. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):332–40. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1509>
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):360–6. doi: 10.1016/j.tcm.2014.08.006. Epub 2014 Sep 1.
160. Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet*. 2007 Dec 22;370(9605):2138–51.
161. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al. Prevention of ulcer by esomeprazole in at-risk patients using nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol*. 2006 Apr;101(4):701–10. Epub 2006 Feb 22.
162. Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet*. 2007 May 12;369(9573):1621–6.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.