

Анальгетическая терапия и проблема коморбидности

Каратеев А.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Анальгетическая терапия — необходимый элемент комплексного лечения больных с ревматическими заболеваниями (РЗ). Однако обезболивающие препараты способны вызывать серьезные осложнения. Этот риск особенно велик у пациентов с коморбидными заболеваниями. Поэтому индивидуальный выбор фармакологических средств для контроля острой и хронической боли у конкретного пациента во многом зависит от наличия коморбидной патологии. В настоящем обзоре рассматриваются частота коморбидных заболеваний при различных РЗ, особенности нежелательных реакций на фоне приема основных анальгетиков — парацетамола, опиоидов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также вопросы рационального выбора НПВП в реальной клинической практике.

Ключевые слова: ревматические заболевания; коморбидность; боль; анальгетическая терапия; парацетамол; опиоиды; НПВП.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Анальгетическая терапия и проблема коморбидности. Современная ревматология. 2019;13(3):116–125.

Analgesic therapy and a problem of comorbidity

Karateev A.E.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

Analgesic therapy is an essential element of combination treatment in patients with rheumatic diseases (RDs). However, pain killers can cause serious complications. This risk is especially great in patients with comorbidities. Therefore, the individual choice of pharmacological agents for controlling acute and chronic pain in a particular patient largely depends on the presence of comorbidity. This review discusses the incidence of comorbidities in different RDs, the characteristics of adverse reactions from the intake of main analgesics, such as paracetamol, opioids, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), as well as the rational choice of a NSAID in real clinical practice.

Keywords: rheumatic diseases; comorbidity; pain; analgesic therapy; paracetamol; opioids; NSAID.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE. Analgesic therapy and a problem of comorbidity. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):116–125.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-3-116-125

Одним из центральных направлений улучшения качества медицинской помощи является реализация концепции персонализированной медицины, которая подразумевает комплексный индивидуальный подход к лечению, направленный на максимально полное восстановление здоровья, качества жизни и социальной активности пациента. Согласно данной концепции, при проведении терапии следует учитывать не только конкретные клинические проявления болезни, но и особенности ее течения (фенотип), различия в «ответе» на лекарственные препараты (что определяется, в частности, генетическим полиморфизмом ферментных систем, участвующих в метаболизме ксенобиотиков), а также наличие коморбидной патологии [1–3].

Именно коморбидный фон во многом определяет общее состояние здоровья пациента и возможности проведения активной фармакотерапии. Ведь именно коморбидные заболевания и патологические состояния являются главными факторами риска развития нежелательных реакций (НР), связанных с использованием тех или иных лекарственных средств. Данная проблема представляется особенно важной для ревматологической практики, поскольку про-

тиворевматические препараты способны оказывать серьезное негативное влияние на состояние многих органов и систем организма [2, 4, 5].

В последние годы был опубликован ряд крупных работ, показавших большую распространенность коморбидных состояний при ревматических заболеваниях (РЗ). Так, в исследовании COMORA, в котором приняли участие ученые из 17 стран (в том числе из России), оценивалась частота коморбидных заболеваний у 3920 больных ревматоидным артритом (РА). Было отмечено, что 15% пациентов страдали депрессией, 12% имели в анамнезе язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК), 6,6% — бронхиальную астму, а 6,0% — инфаркт миокарда (ИМ) и/или ишемический инсульт (ИИ) [6]. Весьма показательны данные J. An и соавт. [7], которые сравнивали коморбидный фон у 2925 пациентов с РА и 14 625 пациентов без этого заболевания. Оказалось, что 3 и более коморбидных заболеваний имели 60,4% больных РА и 37,2% лиц контрольной группы; 5 и более таких заболеваний — 23,5 и 12,0% соответственно. Наиболее часто при РА встречались сердечно-сосудистые (79,0%) и респираторные болезни (34,4%). Наличие 5 и более коморбид-

ных заболеваний при РА ассоциировалось со значительным снижением уровня физического и психического здоровья, а также с более существенными затратами на лечение. Так, средняя стоимость лечения больного РА с коморбидностью составляла 23 214 долларов США (95% доверительный интервал, ДИ 9941–26 119), больного без коморбидной патологии – 11 137 (95% ДИ 7610–14 396).

Аналогичное исследование CARMA проведено при спондилоартритах (СпА) испанскими учеными. Его участниками стали 738 больных анкилозирующим спондилитом и 721 – псориатическим артритом. Согласно полученным данным, 21% из них имели более 1 коморбидного заболевания [8]. S.S. Zhao и соавт. [9] оценивали коморбидность у 419 больных АС. Было показано, что хотя бы одно коморбидное заболевание отмечалось у 61% обследованных, причем 19% страдали артериальной гипертензией (АГ), а 16% – депрессией. При этом наличие такой сопутствующей патологии, как тревожность, депрессия и синдром раздраженной кишки, ассоциировалось с более высокой активностью АС (по BASDAI), худшими состоянием здоровья и качеством жизни.

Наличие коморбидных заболеваний является одной из главных проблем при лечении больных остеоартритом (ОА) – самым распространенным заболеванием суставов, которое наблюдается в основном у лиц старшей возрастной группы. Данная проблема освещалась в недавно опубликованном метаанализе S. Swain и соавт. [10], включавшем 42 исследования (27 случай-контроль и 15 сравнительных) коморбидности при ОА. Общая частота коморбидных заболеваний у больных ОА составила 67% (95% ДИ 57–74%), у лиц соответствующего возраста без ОА – 56% (95% ДИ 44–68%), соотношение распространенности (СР) для всех коморбидных заболеваний – 1,21 (95% ДИ 1,02–1,45). У больных ОА был существенно повышен риск наличия нескольких сопутствующих заболеваний. Так, СР для наличия 3 и более коморбидных состояний составило 1,94 (95% ДИ 1,45–2,59). Наиболее частыми коморбидными заболеваниями при ОА были перенесенный ИИ (СР 2,61; 95% ДИ 2,13–3,21), язвенная болезнь желудка и/или ДПК (СР 2,36; 95% ДИ 1,71–3,27) и метаболический синдром (СР 1–94; 95% ДИ 1,21–3,12).

Наличие коморбидных заболеваний, особенно множественных, способствует более тяжелому течению ОА. Так, метаанализ 17 исследований показал ассоциацию между наличием 1 и более коморбидных заболеваний и более выраженной суставной болью, а также более тяжелым нарушением функции суставов [11]. M. de Rooij и соавт. [12] в системном обзоре и метаанализе 58 исследований показали важную роль коморбидности среди факторов, влияющих на ухудшение функционального статуса при ОА.

Как было отмечено выше, коморбидные заболевания существенно ограничивают активную фармакотерапию РЗ, поскольку являются наиболее серьезными факторами риска НР [2]. Это напрямую касается рациональной анальгетической терапии, которая необходима подавляющему большинству пациентов с хронической патологией суставов и позвоночника [13].

Наличие коморбидности у лиц, нуждающихся в обезболивании, активно изучалось в ряде крупных исследований, в том числе российских. Так, в 2013 г. были опубликованы данные исследования КОРОНА-2, в ходе которого был про-

веден опрос 21 185 пациентов в России и 8 странах СНГ, которые имели показания для назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Исследуемая группа была представлена в основном женщинами (57,5%), средний возраст составил $50,5 \pm 14,1$ года, при этом большинство пациентов страдали неспецифической болью в спине (НБС, 56,6%) или ОА (23,5%). Согласно полученным данным, среди коморбидных заболеваний наиболее часто встречалась патология сердечно-сосудистой системы (ССС): АГ – у 37,7%; перенесенный ИМ и/или ИИ – у 7,8%; ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 17,8%. У 8,1% обследованных выявлен сахарный диабет (СД) 2-го типа, у 11,3% – язва желудка и/или ДПК в анамнезе [14].

Недавно были представлены два крупных российских проспективных исследования, в которых изучалась эффективность анальгетической терапии (прежде всего НПВП) у пациентов со скелетно-мышечной болью (СМБ). Эти работы дополняют представления о высокой распространенности коморбидной патологии у больных, нуждающихся в анальгетиках.

В исследовании АЛИСА, включавшем 3304 пациента с СМБ (54,3% женщин, средний возраст $48,6 \pm 14,3$ года, 18,8% имели ОА, 76,2% – НБС и 5% – ревматическую патологию околосуставных мягких тканей), проводилась «отработка» алгоритма назначения различных анальгетиков в реальной клинической практике в зависимости от характера и выраженности боли, а также от наличия коморбидной патологии. Среди обследованных 36,4% страдали АГ; 4,5% – ИБС; 3,8% перенесли ИМ и/или ИИ; у 9,6% зафиксирован язвенный анамнез; у 7,5% – СД 2-го типа; у 1,2% – хроническая болезнь почек (ХБП) [15].

Близкие данные были получены в исследовании НОТА, в котором принимали участие 3604 пациента (60,6% женщин, средний возраст $55,0 \pm 13,4$ года, 49,8% имели ОА и 50,2% – НБС). В этой работе оценивалось применение НПВП в реальной клинической практике. Частота АГ в исследуемой группе составила 36,3%; ИБС – 6,2% (ИМ и ИИ были критериями исключения); язвенного анамнеза – 7,5%; СД 2-го типа – 11,6%; ХБП – 3,4% [16].

Разумеется, к представленным результатам надо относиться с определенной осторожностью, поскольку диагноз того или иного коморбидного состояния ставился лечащим врачом на основании клинических данных и данных анамнеза и далеко не во всех случаях был четко подтвержден инструментальными методами (это касается прежде всего ИБС). Тем не менее такие работы могут служить хорошей иллюстрацией того, что значительная часть больных с РЗ, нуждающихся в рациональном обезболивании, имеет серьезный коморбидный фон.

В связи с этим представляется интересным рассмотреть возможности применения трех основных групп анальгетиков – парацетамола, опиоидов и НПВП – у больных с РЗ и коморбидной патологией.

Парацетамол

Парацетамол (ПАР) – безрецептурный препарат, действие которого связано с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) 2 в ткани центральной нервной системы и снижением выработки простагландинов, вызывающих сенситизацию ноцицептивных нейронов. ПАР широко используется в амбулаторной практике как простой анальгетик для

купирования умеренно выраженной боли различного генеза. Во многих клинических рекомендациях по лечению ОА и НБС ПАР, будучи доступным, безопасным и удобным обезболивающим средством, является препаратом первой линии [2, 17]. Так, в российских рекомендациях по лечению ОА, одобренных Ассоциацией ревматологов России и опубликованных в 2017 г., место ПАР обозначено следующим образом: «Парацетамол показан при слабых и умеренных болях в суставах в минимальной эффективной дозе (максимальная доза – 3 г/сут)» [2]. В широко цитируемом алгоритме лечения ОА, разработанном международной группой ESCEO, очередная версия которого была представлена в 2019 г., ПАР включен в раздел «Первая ступень» («фоновое лечение»). Его предлагается использовать по необходимости вместе с медленнодействующими противовоспалительными средствами [18].

К числу главных преимуществ ПАР ряд авторов относит низкий риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и ССС, что определяет возможность его применения, по крайней мере короткими курсами, у лиц с коморбидной патологией [17, 19–21].

Однако в настоящее время представление о терапевтической эффективности ПАР существенно изменилось. Это связано с публикацией ряда работ, в которых его эффективность оценивается как однозначно низкая. Так, недавно был представлен метаанализ Кохрановского общества, включивший данные 10 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) продолжительностью от 3 нед до 3 мес, в которых ПАР 2–4 г/сут сравнивался с плацебо при ОА коленного и тазобедренного суставов ($n=3541$). Отличие эффекта ПАР от плацебо по 100-балльной шкале по уменьшению боли в среднем составило лишь 3% – 3,23 пункта (от 1,02 до 5,43). Хотя различий в частоте НР при использовании ПАР и плацебо не было (относительный риск, ОР составил 1,01; 95% ДИ 0,92–1,11), при использовании этого препарата достоверно чаще отмечалось бессимптомное повышение уровня печеночных ферментов (ОР 3,79; 95% ДИ 1,94–7,39) [22].

В опубликованном ранее исследовании Кохрановского общества была проведена оценка трех исследований, в которых ПАР сравнивался с плацебо при острой НБС ($n=1825$). Было показано, что влияние ПАР в дозе 4 г/сут на качество жизни, функцию, скорость выздоровления и качество сна при наблюдении от 1 до 12 нед достоверно не отличалось от действия плацебо [23].

Данные о ЖКТ-безопасности парацетамола носят спорный характер. Так, F.J. de Abajo и соавт. [24] оценили причины развития 1193 случаев ЖКТ-кровотечений у 669 115 жителей Испании. Было установлено, что прием ПАР не повышал риск данного осложнения (ОР 1,00; 95% ДИ 0,82–1,23). Иные результаты были получены L.A. Garcia Rodriguez и S. Hernandez-Diaz [25], которые изучали влияние ряда лекарственных средств на риск развития ЖКТ-кровотечения у 2105 больных (контрольную группу составили 11 500 лиц соответствующего пола и возраста). Регулярный прием ПАР в дозе более 2 г/сут ассоциировался со значительным риском кровотечения (ОР 3,6; 95% ДИ 2,6–5,1). J.H. McIntosh и соавт. [26] проанализировали причины развития язвы желудка у 417 больных (в контрольную группу вошли 411 лиц без данной патологии) и выявили четкую связь ее возникновения с приемом ПАР. Так, отношение шансов

(ОШ) для развития язвы при использовании этого препарата составило 2,5.

Столь же дискуссионной является тема негативного влияния ПАР на состояние ССС. Серия популяционных исследований демонстрирует связь между приемом ПАР (особенно при регулярном приеме высоких доз) и АГ. Среднее повышение артериального давления (АД) при использовании этого препарата составило около 4 мм рт. ст. [27].

G. Roberto и соавт. [28] проанализировали влияние ПАР (как монотерапии, так и комбинации с кодеином) на развитие кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений у 36 754 больных ОА. Оказалось, что продолжающийся прием ПАР не вызывал достоверного увеличения частоты тромбоэмболических явлений (ОШ 1,22; 95% ДИ 0,96–1,55). Аналогичные выводы были сделаны С. Pontes и соавт. [29], изучавшими причины ИМ и нестабильной стенокардии у 5663 больных ОА. Контрольную группу составили 16 989 лиц с ОА, но без кардиоваскулярных осложнений. Выяснилось, что в отличие от ряда НПВП и опиоидов, ПАР не оказывал достоверного негативного влияния на развитие ИМ и ИБС.

Интересные данные приводят P. Girard и соавт. [30], которые исследовали влияние приема ПАР на риск кардиоваскулярных катастроф у 5429 пожилых французов (средний возраст 86,1±8,1 года), нуждавшихся в уходе на дому. Из них 2239 регулярно принимали ПАР. Согласно расчетам, использование этого препарата не повышало риск гибели от кардиоваскулярных причин (ОШ 0,97; 95% ДИ 0,86–1,10). Вместе в тем у больных, страдающих СД 2-го типа, прием ПАР ассоциировался с существенным повышением риска развития инсульта (ОШ 3,19; 95% ДИ 1,25–8,18; $p=0,0157$).

Крупное ретроспективное исследование Y.T. Chung и соавт. [31] было посвящено изучению связи между отравлением ПАР (вследствие передозировки) и развитием патологии ССС. Авторы оценивали риск кардиоваскулярных осложнений у 2723 пациентов с передозировкой ПАР в анамнезе и 10 892 лиц контрольной группы соответствующего возраста и пола. Частота ИБС в этих группах составила 1,53 и 0,87 на 1000 пациентов/лет, т. е. была в 1,85 раза выше у больных, перенесших отравление парацетамолом.

При передозировке ПАР способен вызывать тяжелое поражение почек [32, 33]. Но при использовании его терапевтических доз риск почечных осложнений, по-видимому, достаточно низкий. Так, в серии РКИ не выявлено повышения риска почечных осложнений при использовании ПАР [34]. Недавно были представлены данные крупного популяционного исследования S. Nigagi и соавт. [35], в котором изучалась связь между использованием ПАР и развитием 5650 случаев острой почечной недостаточности (ОПН). Отношение инцидентов ОПН для ПАР составило 1,03 (95% ДИ 0,95–1,12), что указывает на отсутствие риска при использовании данного препарата.

Нам не удалось найти специальных исследований, посвященных безопасности ПАР у пациентов с гастроинтестинальными и кардиоваскулярными факторами риска. Однако имеются публикации, в которых изучалась безопасность ПАР у лиц с нарушениями функции печени и злоупотребляющих алкоголем. Это весьма важная тема, поскольку ПАР в высоких (токсических) дозах является прямым гепатотропным ядом, отравления которым занимают одно из первых мест в США и странах Западной Европы по частоте

развития ОПН, приводящей к летальному исходу или требующей пересадки печени [36, 37]. Вопрос о возможности развития тяжелых гепатотоксических реакций при использовании терапевтических доз ПАР у лиц, злоупотребляющих алкоголем, давно и широко обсуждается в мировой литературе [38, 39]. Для получения объективных данных Е.К. Kuffner и соавт. [40] провели специальное РКИ, в котором 201 пациент, злоупотребляющий алкоголем, но не имевший на момент включения тяжелых изменений функции печени (уровень аланинаминотрансферазы, АЛТ и/или аспартатаминотрансферазы, АСТ ≤ 120 ед/л, МНО $\leq 1,5$), в течение 2 дней принимал парацетамол 4 г/сут или плацебо. Серьезных, клинически выраженных гепатотоксических реакций не отмечено. При этом на 4-й день уровень АСТ в группах ПАР и плацебо не различался: $38,0 \pm 26,7$ и $37,5 \pm 27,6$ Ед/л соответственно. В более позднем РКИ, выполненном R.C. Dart и соавт. [41], ПАР 4 г/сут или плацебо назначались на 5 дней 142 взрослым пациентам, злоупотребляющим алкоголем (не менее 7 дней до включения в исследование). В группе активной терапии наблюдалась значительная негативная динамика АЛТ: в среднем с 48 до 62 Ед/л (в контрольной группе с 47 до 49 Ед/л). Однако максимальный подъем уровня АЛТ в основной и контрольной группах не различался: до 238 и 249 Ед/л соответственно. Клинических и лабораторных признаков тяжелого поражения печени не было.

Тем не менее в литературе имеется немало описаний развития фульминантной печеночной недостаточности на фоне приема терапевтических доз ПАР у лиц, злоупотребляющих алкоголем [42–44]. Поэтому считать ПАР в данной ситуации безопасным, конечно же, нельзя.

В целом, обсуждая тему назначения ПАР у лиц с коморбидностью, следует заключить, что в небольших дозах при кратковременном применении этот препарат представляется все же менее опасным, чем терапевтические дозы НПВП. И все же использование ПАР может, хотя и относительно редко, приводить к развитию НР со стороны ЖКТ и ССС. При этом ПАР обладает относительно низким обезболивающим потенциалом, что четко обозначено в рекомендациях ESCEO-2019: «Рекомендации GRADE: основываясь на сомнительной эффективности и подтвержденных проблемах с безопасностью, рабочая группа ESCEO дает слабую рекомендацию, что парацетамол (ацетаминофен) не следует использовать на регулярной основе в качестве первого этапа долгосрочной фоновой фармакологической терапии для лечения ОА колена» [18].

Опиоидные анальгетики

Этот класс обезболивающих средств представлен агонистами μ -опиоидных рецепторов, действие которых определяется активацией антиноцицептивной системы [45]. Опиоиды, в отличие от НПВП, не влияют на синтез простагландинов и простаглицлина, поэтому не оказывают прямого протромботического и прогипертензивного действия [46]. Напротив, на фоне приема опиоидов отмечается умеренное снижение АД. Например, метаанализ трех сравнительных РКИ тапентадола и оксикодона у больных ОА и АГ ($n=1646$) показал суммарное снижение АД у принимавших эти препараты на 2,7 и 3,7 мм рт. ст. соответственно [47].

В противоположность НПВП опиоиды не способствуют развитию эрозивно-язвенных изменений слизистой обо-

лочка ЖКТ. В недавно опубликованном метаанализе 13 РКИ тапентадола не было отмечено эпизодов кровотечений и перфораций ЖКТ и случаев гибели больных, связанных с данным осложнением [48]. А. Lanas и соавт. [49] оценили влияние ряда анальгетиков на развитие ЖКТ-кровотечений у 1122 пациентов (контрольную группу составил 2231 пациент соответствующего возраста и пола). Было показано, что трамадол не повышал риск ЖКТ-кровотечений (ОШ 0,76; 95% ДИ 0,27–2,14).

Важно отметить, что, согласно утвержденной Минздравом России инструкции по применению трамадола и тапентадола, кардиоваскулярные заболевания и наличие эрозивно-язвенных изменений ЖКТ не относятся к числу противопоказаний для использования этих лекарств [50, 51]. Это дает формальную возможность назначать опиоиды пациентам с высоким риском лекарственных осложнений, когда применение НПВП не показано. Правда, мы не встретили специальных исследований, в которых изучалась безопасность опиоидов в таких клинических ситуациях [52, 53].

Более того, данные ряда РКИ и популяционных исследований наглядно демонстрируют, что частота НР при использовании опиоидов достаточно велика и по многим параметрам выше, чем при применении НПВП. Причем речь идет не о класс-специфичных для опиоидов НР, таких как запор, тошнота, нарушение сна, слабость, головокружение и т. д., а о потенциально угрожающих жизни осложнениях, прежде всего со стороны ССС.

В этом отношении весьма показательна работа D.H. Solomon и соавт. [54], которые проанализировали частоту НР в трех группах больных (каждая по 4280 человек), сходных по возрасту, полу, основным диагнозам (преимущественно ОА) и коморбидной патологии, получавших неселективные ЦОГ-2-ингибиторы (н-НПВП), коксибы и опиоиды. В итоге частота ИМ составила в этих группах (на 1000 пациентов-лет) 14, 20 и 29; инсульта – 22, 21 и 18; сердечной недостаточности – 30, 34 и 45; ЖКТ-кровотечений из верхних отделов ЖКТ – 14; 7 и 14, из нижних отделов ЖКТ – 9, 5 и 8; ОПН – 5, 39 и 63 случая соответственно. Как видно, по многим параметрам опиоиды оказались более опасны, чем н-НПВП и коксибы. При этом показатель летальных исходов от любых причин при использовании н-НПВП, коксибов и опиоидов составил 48, 47 и 75 случаев на 1000 пациентов-лет соответственно.

Серьезный риск осложнений, связанных с приемом опиоидов, подтверждает работа С. Zeng и соавт. [55]. Авторы провели анализ смертности от всех причин в группах больных ОА, наблюдавшихся с 2000 по 2015 г. и принимавших опиоиды – трамадол ($n=44451$) и кодеин ($n=16922$), а также НПВП – напроксен ($n=12397$), диклофенак ($n=6512$), целекоксиб ($n=5674$) и эторикоксиб ($n=2946$). Суммарно летальность (на 100 пациентов-лет) в группе трамадола не отличалась от таковой в группе кодеина (соотношение случаев, СС составило 0,94; 95% ДИ 0,83–1,05), но была значительно выше в группах указанных выше четырех НПВП: 1,71 (95% ДИ 1,41–2,07); 1,88 (95% ДИ 1,51–2,35); 1,70 (95% ДИ 1,33–2,17) и 2,04 (95% ДИ 1,37–3,03) соответственно.

Причина повышения риска кардиоваскулярных осложнений у лиц, длительно принимающих опиоиды, до конца неясна. Обсуждаются негативное действие гипотонии, возможность возникновения нарушения сердечного ритма, влияние на серотонинергическую систему (трамадол и та-

пентадол обладают способностью селективно ингибировать обратный захват серотонина). Нельзя исключить плохо контролируемый и не всегда учитываемый прием дополнительных анальгетиков «по требованию» – в основном тех же НПВП, приобретаемых без рецепта [54, 56–58].

Прием опиоидов достоверно увеличивает риск падений, что может быть серьезной проблемой для пожилых пациентов с остеопорозом из-за опасности переломов. Для изучения данного вопроса L.J. Seppala и соавт. [59] провели метаанализ 281 РКИ. Вероятность падения у пациентов, получавших опиоиды, оказалась существенно выше, чем у принимавших НПВП: взвешенное ОШ для этих препаратов составило 1,60 (95% ДИ 1,35–1,91) и 1,09 (95% ДИ 0,96–1,23) соответственно.

Следует также отметить, что нарушение моторики ЖКТ, вызванное приемом опиоидов, не только приводит к дискомфорту и ухудшению качества жизни, но и может ассоциироваться с развитием опасных осложнений. В частности, хорошо известна взаимосвязь запора и развития дивертикулита. Это хорошо иллюстрирует систематический обзор и метаанализ 23 работ, в которых изучался риск развития осложнений дивертикулитов толстой кишки на фоне использования различных препаратов: показано значимое негативное влияние опиоидов на возникновение перфораций и связанных с ними абсцессов толстой кишки (ОШ 2,52) [60].

Таким образом, у пациентов с коморбидностью опиоиды могут рассматриваться в качестве альтернативы НПВП при неэффективности последних или при наличии явных противопоказаний для их назначения со стороны ССС и ЖКТ. Тем не менее опиоиды следует использовать с осторожностью, строго соблюдая правила их назначения (избегая нецелевого применения) и тщательно контролируя возможные НР, в том числе формирование лекарственной зависимости.

НПВП

НПВП – селективные и неселективные ингибиторы ЦОГ2 – остаются основным классом анальгетиков для контроля боли при наиболее распространенных заболеваниях суставов и позвоночника [2]. НПВП по обезболивающему и противовоспалительному потенциалу не уступают опиоидным анальгетикам и существенно превосходят ПАР; длительное применение НПВП замедляет прогрессирование поражения аксиального скелета, что определило их место как средства «первой линии» для лечения Спа [2]. Однако НПВП способны вызывать широкий спектр НР, прежде всего со стороны ЖКТ, ССС и почек, в том числе представляющих серьезную угрозу для здоровья и жизни пациентов. Поэтому вопрос о применении НПВП у лиц с коморбидной патологией (которая, как отмечено выше, существенно повышает риск лекарственных осложнений) является актуальным [56, 61].

В отличие от ПАР и опиоидов, оценка риска использования НПВП при коморбидных заболеваниях проводилась в серии длительных масштабных РКИ. В ряде работ сравнительная безопасность различных НПВП изучалась в группах больных, многие из которых имели коморбидные заболевания, что позволяло провести субгрупповой анализ частоты НР при наличии тех или иных факторов риска. Так, в исследовании MEDAL 34 700 пациентов (преимущественно с ОА) в течение как минимум 18 мес получали эторикоксиб 60 и

90 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут. У пациентов определялся серьезный коморбидный фон: около 41% составляли лица старше 65 лет, 38% имели ≥ 2 стандартных фактора риска сердечно-сосудистых осложнений, примерно 47% больных страдали АГ, около 10% – язвенной болезнью желудка и/или ДПК и СД 2-го типа, около 30% получали низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (НДА). Эти данные наглядно показали, что наличие коморбидных заболеваний ассоциировалось со значительным повышением частоты осложнений со стороны ЖКТ и ССС [62–64].

Опубликованы также исследования, в которых риск НР при использовании НПВП изучался в специально подобранных группах пациентов с коморбидными заболеваниями и/или серьезными факторами риска лекарственных осложнений. К таким работам относятся 6-месячное РКИ CONDOR [65] – сравнение целекоксиба 400 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут в комбинации с омега-3 жирными кислотами у 4481 больного с высоким ЖКТ-риском и 20-месячное РКИ PRECISION [66] – сравнение целекоксиба 200–400 мг/сут, напроксена 750–1000 мг/сут и ибупрофена 1800–2400 мг/сут у 24 081 больного с высоким сердечно-сосудистым риском. Оба исследования показали лучшую переносимость коксиба: частота ЖКТ-осложнений при использовании этого препарата была достоверно ниже, чем на фоне приема н-НПВП, а сердечно-сосудистых осложнений – не выше, чем при применении препаратов контроля.

Тем не менее, ориентируясь на данные большого числа РКИ и популяционных исследований, следует заключить, что коморбидная патология существенно повышает риск развития НР при использовании любых НПВП, в том числе целекоксиба. При серьезных сердечно-сосудистых заболеваниях (клинически выраженная ИБС, перенесенные тромбоэмболические осложнения, тяжелая степень сердечной недостаточности и др.) вероятность развития угрожающих жизни НР на фоне приема НПВП представляется настолько высокой, что заставляет существенно ограничить назначение этих препаратов или полностью отказаться от них. Данное положение четко обозначено в междисциплинарных рекомендациях по рациональному применению НПВП, опубликованных в 2018 г. [67].

НПВП могут вызывать осложнения со стороны почек, такие как мембранозная нефропатия, интерстициальный нефрит с нефротическим синдромом, острый папиллярный некроз, ОПН и прогрессирование ХБП [67, 68]. X. Zhang и соавт. [69] провели метаанализ 10 популяционных исследований, в которых оценивали риск ОПН у лиц, принимавших НПВП. Суммарно риск данного осложнения (ОШ) составил 1,73 (95% ДИ 1,44–2,07). Повышение частоты ОПН на фоне использования НПВП демонстрирует работа британских ученых, оценивших ее причины у 386 916 жителей (ОР 3,2; 95% ДИ 1,8–5,8) [70]. Важно отметить, что ОПН редко развивается у лиц без серьезной коморбидной патологии. Основными факторами, которые ассоциируются с возникновением этого осложнения на фоне приема НПВП, являются АГ, гиповолемия, хроническая сердечная недостаточность, ХБП и прием ряда препаратов (диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антибиотики из группы аминогликозидов и др.) [67, 68, 70, 71].

Длительное лечение НПВП может способствовать прогрессированию ХБП. По данным национального популяционного исследования (n=31 976), прием НПВП более

90 дней ассоциировался с повышением в 1,32 раза риска прогрессирования ХБП [72]. В то же время негативное влияние НПВП на функцию почек не было подтверждено в ходе длительного проспективного наблюдения, включавшего 4101 больного РА. У пациентов с компенсированной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации, СКФ >30 мл/мин) на фоне приема НПВП снижение СКФ составило – 0,87 мл/мин в 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 в год (95% ДИ от -1,26 до -0,09; $p=0,63$) [73].

Влияние НПВП на развитие ХБП изучалось в систематическом обзоре и метаанализе 7 популяционных исследований. Критерием прогрессирования ХБП было снижение СКФ на 15 мл/мин и более. Было показано, что в целом регулярный прием НПВП не повышал вероятности этого осложнения (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,86–1,07). Вместе с тем применение высоких доз НПВП ассоциировалось с умеренным риском прогрессирования ХБП (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,06–1,5) [74].

Мы не встретили РКИ с соответствующим дизайном, посвященных безопасности НПВП у лиц с уже имевшейся ХБП. В то же время данные РКИ, в которых исследуемую группу составляли лица с серьезным коморбидным фоном, указывают на относительно низкую частоту ренальных осложнений, таких как отеки, повышение АД и значимое снижение СКФ, на фоне длительного приема НПВП. По данным упомянутого выше 18-месячного РКИ MEDAL ($n=34\ 700$), нарушение функции почек привело к прерыванию терапии у 0,4–2,3% больных, получавших эторикоксиб 90 и 60 мг/сут, и 0,4–1,0% пациентов, принимавших диклофенак 150 мг/сут [62]. В 20-месячном РКИ PRECISION ($n=24\ 081$) признаки нефропатии были отмечены на фоне приема целекоксиба у 0,7%, напроксена у 0,9%, ибупрофена у 1,1% больных [66].

Представленные данные определяют необходимость осторожного назначения любых НПВП у пациентов с коморбидной патологией почек. Представляется важным проводить регулярный контроль СКФ при длительном применении этих препаратов, использовать меньшие дозы НПВП при наличии признаков ХБП III стадии и избегать их назначения при ХБП IV стадии и выше (СКФ ≤ 30 мл/мин) [67].

Несмотря на высокую вероятность развития НР, врачи вынуждены активно использовать НПВП у пациентов с различными, в том числе множественными, коморбидными заболеваниями. Ведь НПВП – действенное и удобное средство контроля острой и хронической боли. Например, в представленных выше рекомендациях ESCEO хотя и упоминается о серьезном риске осложнений, связанных с НПВП, рекомендуется назначать эти препараты при недостаточном эффекте других средств: «...рабочая группа ESCEO дает четкие рекомендации использовать пероральные НПВП (селективные или неселективные) в качестве терапии 2-го этапа, если их применяют только периодически или более длительными циклами; использование пероральных НПВП должно основываться на профиле риска пациента» [18].

Взвешенный подход при назначении НПВП предполагает выбор лекарств с наиболее благоприятным профилем безопасности, особенно у пациентов с РЗ и умеренно выраженным риском НР, которым в основном и назначают этот

класс анальгетиков. Среди последних следует выделить ацеклофенак (Аэртал®), отмеченный в Российских рекомендациях по рациональному использованию НПВП как препарат с относительно низким риском ЖКТ-осложнений [67].

Ацеклофенак давно и широко используется во многих странах как надежное, эффективное и достаточно безопасное обезболивающее и противовоспалительное средство [75]. Преимущества ацеклофенака подтверждает, в частности, метаанализ 13 РКИ ($n=3574$), проведенный М. Dooley и соавт. [76], а также серия наблюдательных, когортных и нерандомизированных исследований ($n=142\ 746$), в которых этот препарат использовался при различных РЗ. Применение ацеклофенака эффективно устраняло боль, признаки воспаления и способствовало улучшению функции суставов и позвоночника. По терапевтическому потенциалу ацеклофенак не уступал другим широко используемым НПВП (диклофенак, кетопрофен, ибупрофен, индометацин и напроксен) или превосходил их. При этом число НР, особенно со стороны ЖКТ, на фоне приема ацеклофенака было достоверно меньшим по сравнению с таковым при использовании других НПВП.

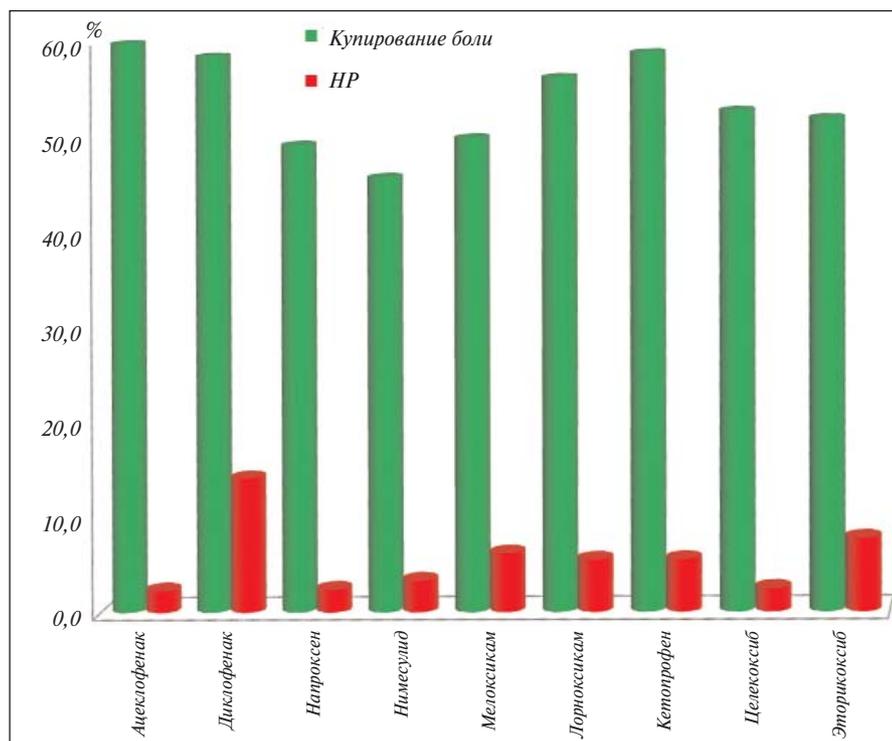
Р.В. Patel и Т.К. Patel [77] провели метаанализ 9 РКИ (от 6 до 12 нед, $n=2422$), в которых ацеклофенак 200 мг/сут сравнивался с диклофенаком 150 мг, напроксеном 1000 мг, пироксикамом 20 мг и парацетамолом 3 г/сут при лечении ОА. Согласно полученным данным, уменьшение интенсивности боли на фоне приема ацеклофенака оказалось несколько большим, чем при использовании других НПВП: суммарно на 0,75 см по визуальной аналоговой шкале 10 см; стандартизированное отличие средних составило -0,30 (95% ДИ от -0,62 до -0,01). Важно отметить, что суммарное количество НР со стороны ЖКТ у пациентов, получавших ацеклофенак, было достоверно меньше, чем у принимавших другие НПВП: 21,9 и 33,2% соответственно (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,57–0,83).

С 2005 г. в Российской Федерации проведено 14 национальных клинических исследований ($n=4096$), в которых изучались эффективность и безопасность ацеклофенака. Полученные данные подтвердили хорошее анальгетическое действие препарата: на фоне лечения интенсивность боли снизилась в среднем на 52,9 \pm 15,9%; при этом число НР было низким – суммарно всего 3% [78].

Недавно были опубликованы результаты российского многоцентрового наблюдательного исследования НОТА (НПВП для Обезболивания: Терапевтический Анализ), в котором оценивались эффективность и число НР при использовании различных НПВП в реальной клинической практике [16]. Характеристика исследуемой группы была представлена выше. Результаты лечения изучали через 2 нед после начала приема НПВП. Большинство пациентов получали ацеклофенак (Аэртал®) – 54,9%, а также диклофенак – 2,0%, кетопрофен – 1,9%, лорноксикам – 2,2%, мелоксикам – 13,7%, напроксен – 2,1%, нимесулид – 5,8%, целекоксиб – 5,9%, эторикоксиб – 7,1% и другие НПВП – 4,4%. Кроме НПВП, 56,2% пациентов использовали миорелаксанты (в основном толперизон – 74,7%), пероральные и инъекционные формы витаминов группы В (10,4%), ингибиторы протонной помпы (42,8%).

Согласно полученным данным, ацеклофенак (Аэртал®) не уступал по эффективности и безопасности другим НПВП или превосходил их. Так, число пациентов с полным

О Б З О Р Ы



Результаты исследования НОТА (n=3604): число больных с полным купированием боли и число НР на фоне 2-недельного приема различных НПВП при ОА и НБС [16]

или почти полным купированием боли на фоне приема этого препарата составило 59,9%, число больных с НР – лишь 2,3% (см. рисунок). Конечно, оценка данных открытых наблюдательных исследований должна проводиться с определенными ограничениями: их результаты обычно значительно более оптимистичны, чем результаты хорошо организованных двойных слепых РКИ. Тем не менее исследование НОТА может рассматриваться как еще одно подтверждение

хорошего терапевтического потенциала и переносимости ацеклофенака.

Заключение

Обезболивающая терапия – принципиально важный и во многих случаях абсолютно необходимый компонент комплексного лечения пациентов с РЗ. Однако лекарственные средства, используемые для контроля боли, потенциально небезопасны и могут вызывать серьезные НР. Эта проблема приобретает особое значение при анальгетической терапии у лиц с коморбидными заболеваниями, которые являются основными факторами риска лекарственных осложнений. Для НПВП, которые наиболее широко используются для обезболивания при РЗ, это заболевания ССС, ЖКТ и почек. При умеренном риске осложнений целесообразно назначать НПВП с хорошим профилем безопасности, такие как ацеклофенак. Наличие высокого риска осложнений со стороны ЖКТ и ССС требует осторожного, взвешенного использования НПВП на фоне медикаментозной профилактики НР. Основные положения по выбору НПВП

и мониторингу состояния пациентов в данной ситуации представлены в национальных рекомендациях по рациональному применению НПВП, разработанных в 2018 г. [67].

В ряде случаев ПАР и опиоиды могут стать альтернативой НПВП. ПАР назначают при слабой или умеренно выраженной боли, короткими курсами и в режиме «по требованию», опиоиды – при сильной боли, когда НПВП мало эффективны или противопоказаны.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Галушко ЕА, Амирджанова ВН. Стратегия развития ревматологии: от научных достижений к практическому здравоохранению. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(4):339-43. [Nasonov EL, Lila AM, Galushko EA, Amirdzhanova VN. Strategy for development of rheumatology: from scientific achievements to practical healthcare. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):339-43. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-339-343

2. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p.]

3. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. Научно-практи-

ческая ревматология. 2014;52(4):362-5. [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):362-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365

4. Муравьев ЮВ, Муравьева ЛА. Дискуссионные проблемы фармакологического надзора. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):123-6. [Murav'ev YuV, Murav'eva LA. Debatable problems of pharmacovigilance. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):123-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-123-126

5. Муравьев ЮВ. Проблема неблагоприятных реакций на лекарственные препараты. Научно-практическая ревматология. 2010;48(3):13-4. [Murav'ev YuV. The problem of adverse reactions to drugs. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*.

2010;48(3):13-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-437

6. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):62-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223. Epub 2013 Oct 4.

7. An J, Nyarko E, Hamad MA. Prevalence of comorbidities and their associations with health-related quality of life and healthcare expenditures in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019 May 27. doi: 10.1007/s10067-019-04613-2. [Epub ahead of print]

8. Fernandez-Carballido C, Martin-Martinez MA, Garcia-Gomez C, et al. Impact of Comorbidity on Physical Function in Patients with Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis Attending Rheumatology Clinics. Results from the CARdiovascular in rheuMATology (CARMA) study. *Arthritis Care*

О Б З О Р Ы

- Res (Hoboken)*. 2019 Apr 29. doi: 10.1002/acr.23910. [Epub ahead of print]
9. Zhao SS, Radner H, Siebert S, et al. Comorbidity burden in axial spondyloarthritis: a cluster analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Apr 9. pii: kez119. doi: 10.1093/rheumatology/kez119. [Epub ahead of print]
10. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, et al. Comorbidities in Osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jun 17. doi: 10.1002/acr.24008. [Epub ahead of print]
11. Calders P, Van Ginckel A. Presence of comorbidities and prognosis of clinical symptoms in knee and/or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Jun;47(6):805-813. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.016. Epub 2017 Oct 31.
12. De Rooij M, van der Leeden M, Heymans MW, et al. Prognosis of Pain and Physical Functioning in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Apr;68(4):481-92. doi: 10.1002/acr.22693.
13. Clauw DJ, Essex MN, Pitman V, Jones KD. Reframing chronic pain as a disease, not a symptom: rationale and implications for pain management. *Postgrad Med*. 2019 Apr;131(3):185-198. doi: 10.1080/00325481.2019.1574403. Epub 2019 Feb 11.
14. Каратеев АЕ, Попкова ТВ, Новикова ДС и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):600-6. [Karateev AE, Popkova TV, Novikova DS, et al. Assessment of risk for gastrointestinal and cardiovascular complications associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the CIS population: preliminary data of the CORONA-2 epidemiological survey. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):600-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-600-606
15. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Цурган АВ, Гонтаренко НА. Терапия острой/подострой скелетно-мышечной боли: результаты наблюдательного исследования АЛИСА (Анальгетическое Лечение с Исползованием Системного Алгоритма). Терапевтический архив. 2017;(12):175-84. [Karateev AE, Alekseeva LI, Tsurgan AV, Gontarenko NA. Acute/subacute musculoskeletal pain therapy: results of ATUSA observational study (Analgesic Treatment Using a Systemic Algorithm). *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;(12):175-84. (In Russ.)].
16. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС и др. Результаты российского многоцентрового исследования НОТА (НПВП для Обезболивания: Терапевтический Анализ). Терапевтический архив. 2018;(6):65-73. [Karateev AE, Pogozheva EYu, Filatova ES, et al. The results of the Russian multicenter study NPTA (NSAIDs for Pain relief: a Therapeutic Analysis). *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;(6):65-73. (In Russ.)].
17. Jozwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm*. 2014 Jan-Feb;71(1):11-23.
18. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Apr 30. pii: S0049-0172(19)30043-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. [Epub ahead of print]
19. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007 Mar 27;115(12):1634-42. Epub 2007 Feb 26.
20. Richette P, Latourte A, Frazier A. Safety and efficacy of paracetamol and NSAIDs in osteoarthritis: which drug to recommend? *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Aug;14(8):1259-68. doi: 10.1517/14740338.2015.1056776. Epub 2015 Jul 1.
21. Richette P. How safe is acetaminophen in rheumatology? *Joint Bone Spine*. 2014 Jan;81(1):4-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.11.010. Epub 2013 Dec 31.
22. Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Feb 25;2:CD013273. doi: 10.1002/14651858.CD013273.
23. Saragiotto BT, Machado GC, Ferreira ML, et al. Paracetamol for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jun 7; (6):CD012230. doi: 10.1002/14651858.CD012230.
24. De Abajo FJ, Gil MJ, Bryant V, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs, other drugs and interactions: a nested case-control study in a new general practice database. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Mar;69(3):691-701. doi: 10.1007/s00228-012-1386-3. Epub 2012 Sep 6.
25. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology*. 2001 Sep;12(5):570-6.
26. McIntosh JH, Fung CS, Berry G, Piper DW. Smoking, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and acetaminophen in gastric ulcer. A study of associations and of the effects of previous diagnosis on exposure patterns. *Am J Epidemiol*. 1988 Oct;128(4):761-70.
27. McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, et al. Long-term adverse effects of paracetamol — a review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Oct;84(10):2218-2230. doi: 10.1111/bcp.13656. Epub 2018 Jul 20.
28. Roberto G, Simonetti M, Piccinni C, et al. Risk of Acute Cerebrovascular and Cardiovascular Events Among Users of Acetaminophen or an Acetaminophen-Codine Combination in a Cohort of Patients with Osteoarthritis: A Nested Case-Control Study. *Pharmacotherapy*. 2015 Oct;35(10):899-909. doi: 10.1002/phar.1646.
29. Pontes C, Marsal JR, Elorza JM, et al. Analgesic Use and Risk for Acute Coronary Events in Patients With Osteoarthritis: A Population-based, Nested Case-control Study. *Clin Ther*. 2018 Feb;40(2):270-283. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.12.011. Epub 2018 Feb 3.
30. Girard P, Sourdet S, Cantet C, et al. Acetaminophen Safety: Risk of Mortality and Cardiovascular Events in Nursing Home Residents, a Prospective Study. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Jun;67(6):1240-1247. doi: 10.1111/jgs.15861. Epub 2019 Mar 26.
31. Chung YT, Chou CY, Tsai WC, et al. Acetaminophen Poisoning May Increase Coronary Artery Disease Risk: A Nationwide Cohort Study. *Cardiovasc Toxicol*. 2018 Aug;18(4):386-391. doi: 10.1007/s12012-017-9442-y.
32. Stollings JL, Wheeler AP, Rice TW. Incidence and characterization of acute kidney injury after acetaminophen overdose. *J Crit Care*. 2016 Oct;35:191-4. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.06.004. Epub 2016 Jun 21.
33. Chen YG, Lin CL, Dai MS, et al. Risk of Acute Kidney Injury and Long-Term Outcome in Patients With Acetaminophen Intoxication: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Nov;94(46):e2040. doi: 10.1097/MD.0000000000002040.
34. Graham GG, Graham RI, Day RO. Comparative analgesia, cardiovascular and renal effects of celecoxib, rofecoxib and acetaminophen (paracetamol). *Curr Pharm Des*. 2002;8(12):1063-75.
35. Hiragi S, Yamada H, Tsukamoto T, et al. Acetaminophen administration and the risk of acute kidney injury: a self-controlled case series study. *Clin Epidemiol*. 2018 Mar 6;10:265-276. doi: 10.2147/CLEP.S158110. eCollection 2018.
36. Montrief T, Koefman A, Long B. Acute liver failure: A review for emergency physicians. *Am J Emerg Med*. 2019 Feb;37(2):329-337. doi: 10.1016/j.ajem.2018.10.032. Epub 2018 Oct 22.
37. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen (APAP or N-Acetyl-p-Aminophenol) and Acute Liver Failure. *Clin Liver Dis*. 2018 May;22(2):325-346. doi: 10.1016/j.cld.2018.01.007. Epub 2018 Feb 9.
38. Zimmerman HJ, Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure.

- Hepatology*. 1995 Sep;22(3):767-73.
39. Prescott LF. Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Apr;49(4):291-301.
40. Kuffner EK, Dart RC, Bogdan GM, et al. Effect of maximal daily doses of acetaminophen on the liver of alcoholic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*. 2001 Oct 8;161(18):2247-52.
41. Dart RC, Green JL, Kuffner EK, et al. The effects of paracetamol (acetaminophen) on hepatic tests in patients who chronically abuse alcohol - a randomized study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Aug;32(3):478-86. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04364.x. Epub 2010 May 20.
42. Andreu V, Gomez-Angelats E, Bruguera M, Rodes J. Severe hepatitis from therapeutic doses of paracetamol in an alcoholic patient. *Gastroenterol Hepatol*. 1999 May;22(5):235-7.
43. Mofredj A, Cadranel JF, Darchy B, et al. Hepatotoxicity caused by therapeutic doses of paracetamol in alcoholics. Report of 2 cases of fatal hepatitis in cirrhosis. *Ann Med Interne (Paris)*. 1999 Oct;150(6):507-11.
44. Hyvernat H, Vandenbos F, Anty R, et al. Fulminant hepatitis after a therapeutic dose of acetaminophen in a chronic alcoholic patient. *Rev Med Interne*. 2004 Mar;25(3):251-2.
45. Jamison RN, Mao J. Opioid Analgesics. *Mayo Clin Proc*. 2015 Jul;90(7):957-68. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.04.010.
46. Rawal H, Patel BM. Opioids in Cardiovascular Disease: Therapeutic Options. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2018 Jul;23(4):279-291. doi: 10.1177/1074248418757009. Epub 2018 Mar 11.
47. Biondi DM, Xiang J, Etropolski M, Moskovitz B. Evaluation of blood pressure and heart rate in patients with hypertension who received tapentadol extended release for chronic pain: a post hoc, pooled data analysis. *Clin Drug Investig*. 2014 Aug;34(8):565-76. doi: 10.1007/s40261-014-0209-y.
48. Channell JS, Schug S. Toxicity of tapentadol: a systematic review. *Pain Manag*. 2018 Sep 1;8(5):327-339. doi: 10.2217/pmt-2018-0027. Epub 2018 Aug 6.
49. Lanás A, Serrano P, Bajador E, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with non-aspirin cardiovascular drugs, analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Feb;15(2):173-8.
50. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6578.htm#protivopokazaniya
51. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1288.htm#protivopokazaniya
52. Radner H, Ramiro S, Buchbinder R, et al. Pain management for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and other spondyloarthritis) and gastrointestinal or liver comorbidity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1:CD008951. doi: 10.1002/14651858.CD008951.pub2.
53. Marks JL, van der Heijde DM, Colebatch AN, et al. Pain pharmacotherapy in patients with inflammatory arthritis and concurrent cardiovascular or renal disease: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol Suppl*. 2012 Sep;90:81-4. doi: 10.3899/jrheum.120347.
54. Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, et al. The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis. *Arch Intern Med*. 2010 Dec 13;170(22):1968-76. doi: 10.1001/archinternmed.2010.391.
55. Zeng C, Dubreuil M, LaRochelle MR, et al. Association of Tramadol With All-Cause Mortality Among Patients With Osteoarthritis. *JAMA*. 2019 Mar 12;321(10):969-982. doi: 10.1001/jama.2019.1347.
56. Schwan J, Scalfani J, Tawfik. Chronic Pain Management in the Elderly. *Anesthesiol Clin*. 2019 Sep;37(3):547-560. doi: 10.1016/j.janclin.2019.04.012. Epub 2019 Jun 18.
57. Behzadi M, Joukar S, Beik A. Opioids and Cardiac Arrhythmia: A Literature Review. *Med Princ Pract*. 2018;27(5):401-414. doi: 10.1159/000492616. Epub 2018 Aug 2.
58. Bruun SB, Petersen I, Kristensen NR, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use and mortality, postoperative complications, and quality of care in hip fracture patients: a Danish nationwide cohort study. *Clin Epidemiol*. 2018 Aug 27;10:1053-1071. doi: 10.2147/CLEPS.166309. eCollection 2018.
59. Seppala LJ, van de Glind EMM, Daams JG, et al. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. III. Others. *J Am Med Dir Assoc*. 2018 Apr;19(4):372.e1-372.e8. doi: 10.1016/j.jamda.2017.12.099. Epub 2018 Mar 2.
60. Kvasnovsky CL, Papagrigroriadis S, Bjarnason I. Increased diverticular complications with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other medications: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2014 Jun;16(6):O189-96. doi: 10.1111/codi.12516.
61. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):15-24. doi: 10.1007/s40266-019-00660-1.
62. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, 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 Nov 18;368(9549):1771-81.
63. Laine L, Curtis SP, Cryer B, et al; MEDAL Steering Committee. 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.
64. Krum H, Curtis SP, Kaur A, et al. Baseline factors associated with congestive heart failure in patients receiving etoricoxib or diclofenac: multivariate analysis of the MEDAL program. *Eur J Heart Fail*. 2009 Jun;11(6):542-50. doi: 10.1093/eurjhf/hfp054. Epub 2009 Apr 19.
65. Chan FK, Lanás 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.
66. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 29;375(26):2519-29. doi: 10.1056/NEJMoa1611593. Epub 2016 Nov 13.
67. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(Прил. 1):1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl. 1):1-29. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
68. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2009 Nov;8(6):669-81. doi: 10.1517/14740330903311023
69. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017 Aug 1;18(1):256. doi: 10.1186/s12882-017-0673-8
70. 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. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.12.005
71. Lipworth L, Abdel-Kader K, Morse J, et al. High prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug use among acute kidney injury survivors in the southern community cohort study. *BMC Nephrol*. 2016 Nov 24;17(1):189. doi: 10.1186/s12882-016-0411-7
72. Hsu CC, Wang H, Hsu YH, et al. Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Chronic Kidney Disease in Subjects With Hypertension: Nationwide Longitudinal Cohort Study. *Hypertension*. 2015 Sep;66(3):524-33. doi: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.114.05105. Epub 2015 Jul 13.
73. Müller B, Puij M, Adler S, et al. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid

О Б З О Р Ы

- arthritis cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015 Apr;74(4):718-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204078. Epub 2013 Dec 19.
74. Nderitu P, Doos L, Jones PW, et al. Non-steroidal 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.
75. Иголкина ЕВ, Чичасова НВ, Имаметдинова ГР. Ацеклофенак в лечении патологии опорно-двигательного аппарата. Современная ревматология. 2017;11(3):99-105. [Igolkina EV, Chichasova NV, Imametdinova GR. Aceclofenac in the treatment of diseases of the locomotor apparatus. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2017;11(3):99-105. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-99-105
76. Dooley M, Spencer C, Dunn C. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs.* 2001;61(9):1351-78. doi: 10.2165/00003495-200161090-00012
77. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol.* 2017 Mar;4(1):11-18. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.160080. Epub 2017 Mar 1.
78. Каратеев АЕ, Цурган АВ. Ацеклофенак: опыт российских исследований. Современная ревматология. 2017;11(4):89-94. [Karateev AE, Tsurgan AV. Aceclofenac: the experience of Russian studies. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2017;11(4):89-94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-4-89-94

Поступила 7.08.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Гедеон Рихтер Фарма». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.