

Вновь о проблеме безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов: рациональный выбор

И.Г.Пахомова[✉], Л.П.Хорошина^{1,2}

¹ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;

²ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр. 194156, Россия, Санкт-Петербург, просп. Пархоменко, д. 15

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – эффективное средство патогенетической терапии острой или хронической боли, возникающей вследствие тканевого повреждения и воспаления при многих заболеваниях и патологических состояниях, что привело к широкому применению НПВП в клинической практике и повседневной жизни. Вместе с тем данные препараты способны оказывать специфически негативное действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Для профилактики данных осложнений необходимо назначать НПВП с наименьшим числом нежелательных явлений, учитывая не только эффективность, но и безопасность.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, желудочно-кишечный тракт, нимесулид.

✉ pakhomova-inna@yandex.ru

Для цитирования: Пахомова И.Г., Хорошина Л.П. Вновь о проблеме безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов: рациональный выбор. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (2): 37–40.

On the issue of non-steroidal anti-inflammatory drugs and their safety: a rational choice

I.G.Pakhomova^{✉1}, L.P.Khoroshina^{1,2}

¹I.I. Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41

²Northwestern federal medical research center. 194156, Russian Federation, Saint Petersburg, prosp. Parkhomenko, d. 15

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) present quite an effective means of pathogenetic therapy of acute or chronic pain arising as a result of tissue damage and inflammation in many diseases and pathological conditions that led to the widespread use of NSAIDs in clinical practice and everyday life. However, these drugs are capable of specifically exert an adverse effect on the mucous membrane of the gastrointestinal tract. For the prevention of these complications NSAIDs with the least number of adverse events should be prescribed, with not only efficacy, but safety taken into account as well.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, gastrointestinal tract, nimesulidinum.

✉ pakhomova-inna@yandex.ru

For citation: Pakhomova I.G., Khoroshina L.P. On the issue of non-steroidal anti-inflammatory drugs and their safety: a rational choice. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (2): 37–40.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) на сегодняшний день являются одной из наиболее востребованных в современной клинической практике групп лекарственных средств. При этом область применения данных лекарственных средств варьирует от традиционной ревматологической практики до применения в неврологии, травматологии, кардиологии, гинекологии, а также описана тенденция позитивного влияния НПВП на онкологический процесс. Миллионы пациентов принимают НПВП ежедневно, причем многие из них – годами и десятилетиями. При этом около 20 млн человек принимают эти препараты без назначения и контроля врача, выпадая, таким образом, из поля зрения официальной медицинской статистики [1]. В этих условиях, к сожалению, средства массовой информации все чаще способствуют бесконтрольному использованию НПВП, что чревато неконтролируемым риском развития осложнений.

Первоочередное значение при выборе любого лекарственного средства имеют безопасность и высокая эффективность, которые чрезвычайно актуальны для пациентов с хронической болью, вынужденных принимать НПВП ежедневно и на протяжении многих месяцев и лет, что особенно важно для лиц старшей возрастной группы, которые зачастую имеют отягощенный полиморбидный фон. Данные обстоятельства диктуют необходимость более пристального внимания к вопросам безопасности и правильного использования препаратов из группы НПВП.

Общеизвестно, что в основе действия НПВП лежит угнетение синтеза простаноидов, которое обусловлено торможением активности циклооксигеназы (ЦОГ) – основного фермента, участвующего в метаболизме арахидоновой кислоты. В организме человека ЦОГ присутствует в нескольких формах, основными являются ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Побочные эффекты применения НПВП

В настоящее время принято несколько классификаций НПВП. Наиболее рациональной для клинической практики является классификация НПВП по степени ингибирования ЦОГ (табл. 1) [2].

Высокая терапевтическая эффективность НПВП сопрягается с повышенным риском побочного действия. Известны многочисленные побочные эффекты при использовании НПВП [2]:

1. Пищеварительная система: эзофагопатия, НПВП-гастропатия, энтеропатия, колонопатия, гепатопатия, функциональная диспепсия.

Таблица 1. Классификация НПВП в зависимости от селективности ингибирования ЦОГ

Селективные ингибиторы ЦОГ-1	<ul style="list-style-type: none"> • АСК (в низких дозах: 75–325 мг/сут)
Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2	<ul style="list-style-type: none"> • АСК в высоких дозах • Фенилбутазон • Ибупрофен • Кетопрофен • Напроксен • Нифлумовая кислота • Пироксикам • Лорноксикам • Диклофенак • Индометацин и ряд других НПВП
Препараты с преимущественным влиянием на ЦОГ-2 (оксикамы, сульфонамиды, производные индолуксусной кислоты)	<ul style="list-style-type: none"> • Мелоксикам • Нимесулид • Набутетон
Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы)	<ul style="list-style-type: none"> • Целекоксиб • Рофекоксиб • Парекоксиб • Эторикоксиб

2. Сердечно-сосудистая система: артериальная гипертензия, прогрессирование хронической сердечно-сосудистой недостаточности, периферические отеки.
3. Мочевыделительная система: снижение клубочковой фильтрации, интерстициальный нефрит.
4. Система кровотока: нарушение агрегации тромбоцитов, повышенный риск кровотечения.
5. Дыхательная система: аспириновая бронхиальная астма.
6. Опорно-двигательная система: дегенеративное действие на хрящ, прогрессирование остеопороза.
7. Нервная система: нарушение функций центральной нервной системы, в том числе забывчивость, неспособность сосредоточиться, бессонница, паранойя, депрессия.

Наиболее часто в клинической практике встречаются поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые включают: НПВП-индуцированные гастропатии, энтеропатии, режес – эзофагопатии и колопатии [3]. Основными факторами в патогенезе НПВП-индуцированных гастро- и энтеропатий являются: непосредственное повреждение клеток эпителия за счет накопления в них ионизированных форм НПВП, а также блокада ЦОГ-1 с подавлением синтеза простагландинов, что приводит к существенному снижению кровотока и ишемии слизистой оболочки, утрате ее барьерных свойств за счет уменьшения продукции бикарбоната и слизи. Ингибирование ЦОГ, помимо указанных изменений, приводит к усилению синтеза лейкотриенов, активизирующих реакции воспаления, иммунного ответа и апоптоза в слизистой ЖКТ. Важно подчеркнуть, что поражение пищеварительной трубки при приеме НПВП в большей степени обусловлено системным эффектом препаратов этого класса и связано с блокадой ЦОГ-1, а не с их локальным раздражающим действием на слизистую оболочку (более актуально для неселективных НПВП). Значительно меньше гастроотоксический эффект наблюдается при приеме низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК), анальгетиков со слабыми противовоспалительными свойствами (ибупрофена и парацетамола) и селективных блокаторов ЦОГ-2 (коксибов) [4, 5].

НПВП-гастро- и дуоденопатии формируются у 70% пациентов при длительном (более 6 нед) использовании НПВП, при этом изменения слизистой оболочки гастродуоденальной системы часто имеют рецидивирующий характер с минимальными субъективными ощущениями или с полным отсутствием клинических проявлений, что может быть причиной позднего обращения пациента за медицинской помощью. Наиболее частым осложнением НПВП-гастропатий является желудочно-кишечное кровотечение [2]. Типичным клиническим проявлением поражения ЖКТ при использовании НПВП является появление на фоне неизменной слизистой оболочки небольших, единичных острых язв или множественных поверхностных геморрагических эрозий слизистой оболочки (Л.И.Аруин и соавт., 1998). Частота обнаружения эрозивно-язвенных поражений ЖКТ при эндоскопическом исследовании варьирует в пределах от 11 до 30% [5]. Скучная симптоматика гастро- и дуоденопатий обусловлена в первую очередь анальгезирующим эффектом самих НПВП. Вместе с тем у 30–40% больных, длительно принимающих НПВП, развиваются симптомы НПВП-ассоциированной диспепсии с появлением тошноты, иногда рвоты, изжоги, вздутия живота, диареи и запоров [6]. У 50% пациентов с симптомами диспепсии при эндоскопическом исследовании обнаруживаются эрозии и геморрагии, у 20–25% – язвы, при этом четких гистологических критериев, отличающих НПВП-гастропатии от язвенной болезни, не существует. Эндоскопически НПВП-индуцированные язвы чаще располагаются в антральном отделе желудка, нежели в двенадцатиперстной кишке, могут поражать любые отделы ЖКТ

(от пищевода до прямой кишки) с развитием стриктур. Описаны случаи, когда НПВП расценивались как провоцирующие факторы в развитии неспецифического язвенного колита, эозинофильного колита. Возможно поражение слизистой оболочки толстой кишки при длительном использовании НПВП-препаратов в виде свечей.

Принято считать, что прогноз гастропатии в большинстве случаев благоприятен: обычно наблюдаемые при фиброгастродуоденоскопии поверхностные эрозии слизистой оболочки редко приводят к развитию таких серьезных осложнений, как желудочно-кишечное кровотечение или перфорация, исчезают самостоятельно и не требуют отмены НПВП [3].

Гастропатии, обусловленные приемом НПВП, необходимо дифференцировать от других вторичных язвенных поражений, возникающих у больных с портальной гипертензией, дыхательной недостаточностью, сепсисом, эритремией, заболеваниями печени и почек (сопровождающимися коагулопатией), тяжелыми травмами и ожогами, карциноидным синдромом, болезнью Крона, синдромом Золлингера–Эллисона, гиперпаратиреозом. Язвенные поражения при всех этих заболеваниях и состояниях имеют разные механизмы повреждения слизистой оболочки желудка.

Поражение кишечника является одной из клинических форм, характерных для развития осложнений у больных, вынужденных длительно использовать НПВП. Частота эндоскопически подтвержденного кровотечения из дивертикулов кишечника у больных, принимавших по каким-либо причинам АСК (≤ 325 мг/сут), была в 2,5 раза выше, чем у больных, не получавших АСК и другие противовоспалительные препараты [5]. По данным Н.В.Ширинской и В.А.Ахмедова (2011 г.), у пациентов, принимавших длительно НПВП, эрозивные изменения луковицы двенадцатиперстной кишки были отмечены в 10,7% случаев [7].

НПВП-индуцированные поражения тонкой кишки у больных, длительно принимающих НПВП, обусловлены отрицательным влиянием НПВП на энтероциты, когда снижается синтез простагландинов типа E_2 , возникает нарушение процессов пищеварения и всасывания, изменяется проницаемость кишечной стенки с экссудацией белка и диapedезом эритроцитов, создаются условия для нарушения микроциркуляции с последующим развитием язвенных поражений и риском развития их осложнений [8]. У больных с НПВП-индуцированной энтеропатией могут возникать нарушения гормонального фона. Так, отмечено достоверное повышение уровня гастрина, кортизола и тиреотропного гормона, а уровни инсулина и тироксина существенно снижаются [9].

Факторы риска НПВП-индуцированных поражений ЖКТ

Известно, что побочное действие НПВП проявляется не у всех пациентов, принимающих данные лекарственные средства. Объяснение этого феномена связано с наличием факторов риска развития повреждений слизистой оболочки ЖКТ. Важнейшими среди них являются: пожилой возраст (старше 65 лет), язвенный анамнез (эпизод желудочно-кишечного кровотечения в анамнезе), прием высоких доз НПВП или одновременный прием нескольких препаратов этой группы (в том числе низких доз АСК), тяжелые сопутствующие заболевания – такие как застойная сердечная недостаточность, сопутствующий прием глюкокортикоидов, антикоагулянтов. К дополнительным факторам риска относят наличие ревматоидного артрита, женский пол, курение, прием алкоголя. К этой же группе причисляют и инфекцию *Helicobacter pylori* [10]. Особенно важно отметить значимость увеличения в несколько раз риска гастроинтестинальных катастроф при совместном приеме НПВП и антиагрегантов или антикоагулянтов, что

Таблица 2. Риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ у пациентов, принимающих разные НПВП и антиагреганты или антикоагулянты

Скорректированные значения отношения рисков развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ у пациентов, в настоящее время принимающих разные НПВП, по использованию лекарственных препаратов, повышающих риск желудочно-кишечных кровотечений

Используемый лекарственный препарат	Случаи		Контроли		Скорректированные значения отношения риска (95% ДИ)
	п	%	п	%	
<i>АСК</i>					
Отсутствие использования, АСК или НПВП	1076	57,8	15 925	83,6	1,00
Использование в настоящее время, только АСК	281	15,1	1290	6,8	1,44 (1,21–1,71)
Использование в настоящее время, только НПВП	400	21,5	1657	8,7	3,17 (2,68–3,75)
Использование в настоящее время, АСК и НПВП	106	5,7	180	0,9	5,19 (3,74–7,18)
<i>Антикоагулянты</i>					
Отсутствие использования, антикоагулянты или НПВП	1224	65,7	16 816	88,3	1,00
Использование в настоящее время, только антикоагулянты	133	7,1	399	2,1	1,91 (1,48–2,46)
Использование в настоящее время, только НПВП	462	24,8	1786	9,4	3,28 (2,79–3,84)
Использование в настоящее время, антикоагулянты и НПВП	44	2,4	51	0,3	5,31 (3,20–8,82)
<i>Пероральные кортикостероиды</i>					
Отсутствие использования, пероральные глюкокортикостероиды или НПВП	1296	69,6	16 918	88,8	1,00
Использование в настоящее время, только кортикостероиды	61	3,3	297	1,6	1,73 (1,23–2,43)
Использование в настоящее время, только НПВП	455	24,4	1747	9,2	3,18 (2,71–3,72)
Использование в настоящее время, кортикостероиды и НПВП	51	2,7	90	0,5	7,83 (4,79–12,79)

Castellsague J, Rosolen FPV, Drigo D et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy.

встречается в клинической практике достаточно часто (табл. 2).

Понимание механизмов повреждения ЖКТ при применении НПВП привело к разработке разных схем профилактики и лечения НПВП-ассоциированных поражений верхних отделов ЖКТ. Наиболее рациональным подходом считаются целенаправленная эндоскопическая диагностика и первичная профилактика НПВП-индуцированной гастропатии с учетом факторов риска, что в большинстве случаев уменьшает частоту тяжелых побочных гастроинтестинальных эффектов.

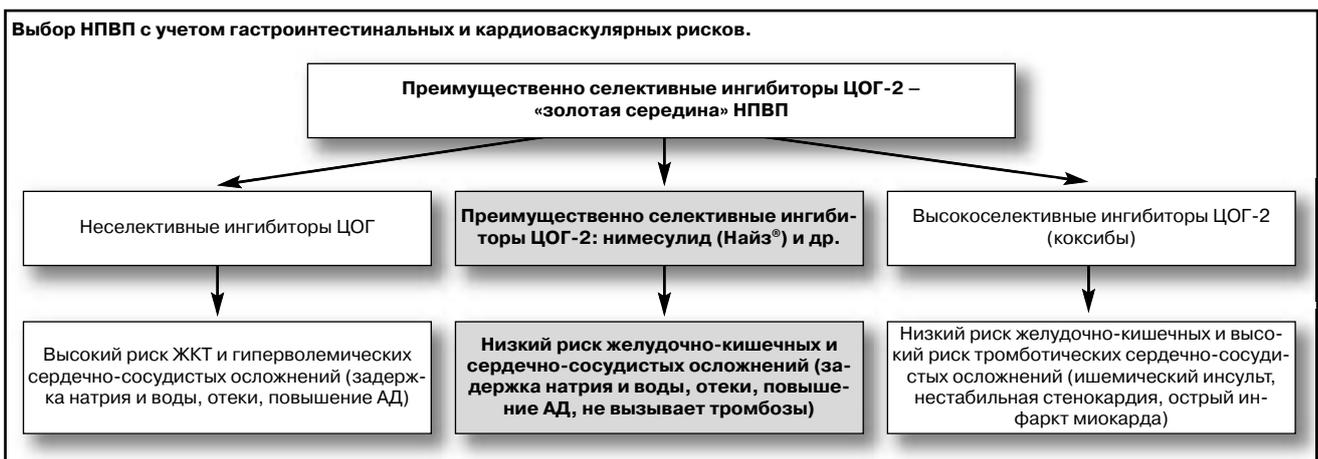
Немаловажным для профилактики НПВП-индуцированных поражений верхних отделов ЖКТ является назначение селективных НПВП либо неселективных НПВП в комбинации с гастропротектором – ингибитором протонной помпы (ИПП). При низком риске (факторы риска отсутствуют) обычно применяются классические, «традиционные» НПВП.

Важно подчеркнуть, что в клинической практике, прежде всего врача-терапевта зачастую приходится сталкиваться с сочетанными проблемами ревматологии, неврологии, травматологии, когда имеют место сочетание болевого синдрома и воспалительной реакции со стороны опорно-двигательного аппарата, а также необходимость

длительного назначения НПВП. В подобных клинических ситуациях предпочтение отдается ингибиторам ЦОГ-2, обладающим селективностью, которые являются менее токсичными по сравнению с традиционными препаратами данной группы лекарств и сочетают в себе быстрое обезболивающее действие и мощный противовоспалительный эффект. Использование данных рекомендаций позволяет отчетливо проследить тенденцию к снижению риска развития НПВП-индуцированных осложнений ЖКТ за последние годы.

Так, данные, полученные итальянскими учеными, демонстрируют снижение частоты развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ. Исследуемая группа включала 588 827 пациентов, которым было сделано 3 623 341 назначение разных НПВП в период между 2001 и 2008 г. Согласно полученным результатам, коэффициент частоты госпитализаций по причине «гастроинтестинальных катастроф» за указанный период времени уменьшился приблизительно на 50% [11]

Динамика подобной направленности получена и в работе отечественных авторов, которые сравнивали частоту выявления эндоскопических язв у ревматологических больных в 1995–1996 и 2008–2009 гг. Так, частота встречаемости язв у больных в группе



1995–1996 гг. составила 15,3%, а в группе 2008–2009 гг. – лишь 6,5% [12].

Тем не менее, несмотря на то, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 снижают риск язвообразования, при наличии у пациента 2 и более факторов повреждений слизистой оболочки ЖКТ частота развития НПВП-ассоциированных осложнений приближается к одинаковому показателю независимо от селективности НПВП. Так, по данным британских исследователей, у 9407 пациентов с язвами желудка, принимавших НПВП, сохранялся достаточно высокий риск развития кровотечений независимо от селективности применяемого НПВП [13]. Кроме того, появившиеся сообщения о нежелательных побочных эффектах некоторых селективных ингибиторов ЦОГ-2 на сердечно-сосудистую систему привели к снижению частоты использования их в клинической практике [14]. «Кардиоваскулярные катастрофы» обусловлены влиянием НПВП на баланс синтеза тромбосана A_2 (ЦОГ-1-зависимый процесс) – индуктора адгезии и агрегации тромбоцитов, а также на синтез антитромботического и вазодилатирующего простаглицлина (ЦОГ-2-зависимый процесс) в сторону тромбообразования. Кроме того, известно влияние НПВП на простаглицлиновые механизмы контроля артериальной гипертензии и провоцирование дестабилизации артериального давления (АД).

Нельзя не отметить и тот факт, что ЦОГ-2 может присутствовать в некоторых тканях (головной и спинной мозг, почки, костная ткань) в качестве «конститутивной» изоформы [2]. При этом фермент ЦОГ-2 может быть необходим для защиты желудка, а ЦОГ-1 может принимать участие в развитии воспаления, особенно на ранних стадиях.

Учитывая сказанное, наиболее оптимальным подходом к профилактике НПВП-индуцированных поражений ЖКТ, а также к минимизации риска «кардиоваскулярных катастроф» является выбор в пользу преимущественно селективных НПВП, среди которых хорошо известен и активно применяется в клинической практике препарат нимесулид – Найз® (см. рисунок).

Фармакологические особенности нимесулида хорошо изучены и известны. Нимесулид – это препарат с быстрым анальгетическим и противовоспалительным эффектом, обладает хондропротекторным действием, позитивно влияя на деградацию хряща у больных остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов, восстанавливает количество рецепторов синовиальных фибробластов человека к глюкокортикоидам, предупреждая развитие резистентности к гормональным препаратам в процессе длительного лечения [15]. Кроме того, нимесулид оказывает влияние на синтез важнейших провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α), блокаду синтеза металлопротеиназ, антигистаминное действие, а также блокаду фермента фосфодиэстеразы IV, активирующей особенно агрессивные в очагах воспаления клетки (макрофаги и нейтрофилы).

Вместе с тем, оказывая меньшее влияние на ингибирование ЦОГ-1, нимесулид имеет более низкий по сравнению с неселективными НПВП риск развития гастроинтестинальных осложнений. Показательными в отношении риска развития НПВП-индуцированных поражений на фоне приема нимесулида и некоторых других НПВП являются данные масштабного эпидемиологического исследования J.Laporte и соавт., в котором анализировались причины 2813 эпизодов ЖКТ-кровотечений (7193 пациента в качестве контроля). Нимесулид оказался более безопасен, чем многие другие популярные в Европе НПВП: относительный риск кровотечения для нимесулида составил 3,2, для диклофенака – 3,7, мелоксикама – 5,7, рофекоксиба – 7,2 [16]. Интересными представляются результаты работы итальянских ученых, оценивающих частоту встречаемости поражения верхних отделов ЖКТ на фоне приема ни-

месулида и других НПВП в период с 2001 по 2008 г. [11]. Значение относительного риска (95% доверительный интервал – ДИ) для пациентов, принимающих рофекоксиб, целекоксиб и нимесулид, составило меньше 2, тогда как в отношении других НПВП (напроксен, ибупрофен, диклофенак, эторикоксиб, мелоксикам, кетопрофен, пироксикам и кеторолак) данный показатель был несколько выше. Данный факт позволил авторам сделать вывод о том, что нимесулид характеризуется низким или средним повышением риска развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ.

Важно отметить вклад в исследования по изучению эффективности и безопасности нимесулида отечественных ученых. Так, за период с 1995 по 2009 г. в России было проведено 21 испытание, в котором нимесулид назначался в дозе от 200 до 400 мг/сут на срок от 7 дней до 12 мес (всего 1590 больных) пациентам с разным нозологическим профилем: с ревматическими заболеваниями, острыми травмами, после стоматологических операций, страдающим урологической патологией. Группу контроля составляли больные, которые получали другие НПВП (преимущественно диклофенак, парацетамол), трамадол и гомеопатический препарат артрофон (n=526). Полученные данные подтвердили как эффективность (не уступал или превосходил препараты группы контроля), так и безопасность нимесулида: число больных с диспепсией при применении нимесулида составило 9,1%, препаратов сравнения – 10,8%; язвы ЖКТ развились у 1,6 и 10,6% соответственно ($p < 0,001$) [17].

Вместе с тем нельзя не сказать и о тех клинических ситуациях, когда даже при использовании селективных НПВП необходимо дополнительное назначение гастропротекторов. В данной терапии (селективный ингибитор ЦОГ-2 + ИПП) нуждаются пациенты, которые имеют максимальный риск развития гастроинтестинальных осложнений: кровотечения или перфорации в анамнезе, а также сочетание более 2 факторов риска, что встречается в практике врача-клинициста нередко. Кроме того, согласно Маастрихту IV, 2010, пациентам, планирующим длительный прием НПВП (в том числе и низкие дозы АСК), необходимо обязательное обследование на инфекцию *H. pylori* и при выявлении таковой – проведение антихеликобактерной терапии с последующим назначением ИПП.

В заключение хотелось отметить, что, безусловно, абсолютно безопасных НПВП не существует, все препараты имеют недостатки и противопоказания. В настоящее время ведутся активный научный поиск и создание новых лекарственных веществ, способных конкурентно ингибировать ЦОГ-2. Разрабатываются препараты, ингибирующие как ЦОГ-2, так и липооксигеназу (последняя, как известно, наряду с ЦОГ принимает участие в метаболизме арахидоновой кислоты). Предполагается, что двойной механизм противовоспалительного действия будет минимизировать риск развития НПВП-индуцированной гастропатии. На российском фармацевтическом рынке относительно недавно появился новый препарат из группы оксид азота-донорных НПВП амтолметин гуацил (Найзилат®), обладающий гастропротективным действием (эффекты оксида азота на ЖКТ хорошо известны). Вместе с тем назначение любого препарата, в том числе и из группы НПВП, основывается как на эффективности и безопасности, так и доступности лекарственного средства, особенно когда требуется его длительный прием.

Литература/References

- Hawkey CJ, Lanan AI. Doubt and certainty about non-steroidal anti-inflammatory drug in the year 2000: a multidisciplinary expert statement. *Am J Med* 2001; 110 (8): 79–100.
- Поражения органов пищеварения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Под ред. А.В.Шаброва, Ю.П.Успенского. СПб: ИнформМед, 2013. / Porazheniia organov pishchevareniia, indutsirovannye priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Pod red. A.V.Shabrova, Yu.P.Uspenskogo. SPb: InformMed, 2013. [in Russian]
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России. *РМЖ*. 2006; 15: 1073–8. / Karateev A.E., Nasonov E.L. NPVP-assotsirovannaia patologiiia ZhKT: real'noe sostoianie del v Rossii. *RMZh*. 2006; 15: 1073–8. [in Russian]
- Chan F, Lanan A, Scheiman J et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoidarthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 173–9.
- Cryer B. Gastrointestinal safety of low-dose aspirin. *Am J Manag Care* 2002; 8 (Suppl. 22): S701–708.
- Маев И.В., Лебедева Е.Г. Возможности ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, у лиц пожилого возраста. *Consilium Medicum*. 2011; 1: 16–21. / Maev I.V., Lebedeva E.G. Vozmozhnosti ingibitorov protonnoi pompy v terapii gastropatii, indutsirovannoi priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov, u lits pozhilogo vozrasta. *Consilium Medicum*. 2011; 1: 16–21. [in Russian]
- Ширинская Н.В., Ахмедов В.А. НПВП-гастропатии: проблемы диагностики, лечения и контроля качества оказания медицинской помощи. М.: РИОМУДТ, 2011. / Shirinskaia N.V., Akhmedov V.A. NPVP-gastropatii: problemy diagnostiki, lecheniia i kontroliia kachestva okazaniia meditsinskoj pomoshchi. M.: RIONGUDT, 2011. [in Russian]
- Каратеев А.Е., Насонова В.А. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами. *Тер. архив*. 2004; 2: 79–82. / Karateev A.E., Nasonova V.A. Enteropatii, indutsirovannaia nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami. *Ter. arkhiv*. 2004; 2: 79–82. [in Russian]
- Вахрушев Я.М., Загребина Е.А. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами (патогенез, диагностика, лечение). *Тер. архив*. 2012; 5: 74–9. / Vakhrushev Ia.M., Zagrebina E.A. Enteropatii, indutsirovannaia nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami (patogenez, diagnostika, lechenie). *Ter. arkhiv*. 2012; 5: 74–9. [in Russian]
- Пахомова И.Г. НПВП-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта: проблемы, особенности и пути решения. *Consilium Medicum*. 2009; 2: 71–6. / Pakhomova I.G. NPVP-indutsirovannye porazheniia zheludочно-kishechnogo trakta: problemy, osobennosti i puti resheniia. *Consilium Medicum*. 2009; 2: 71–6. [in Russian]
- Castellsague J, Pisa F, Rosolen V et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22 (4): 365–75. doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11
- Каратеев А.Е. Новые данные по безопасности НПВП: осложнений меньше, чем мы думали раньше. *Consilium Medicum*. Неврология/ревматология (Прил.). 2010; 2: 48–55. / Karateev A.E. Novye dannye po bezopasnosti NPVP: oslozhnenii men'she, chem my dumali ran'she. *Consilium Medicum*. Nevrologiia/revmatologiia (Pril.). 2010; 2: 48–55. [in Russian]
- Kean WF, Buchanan WW. The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective. *Inflammopharmacology* 2005; 13 (4): 343–70.
- FDA Public Health Advisory: FDA announces important changes and additional warnings for COX-2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/COX2.htm>.
- Rainsford K. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (6): 1161–70.
- Laporte J, Ibanez L, Vidal X et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Safety* 2004; 27: 411–20.
- Каратеев А.Е. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (9): 89–95. / Karateev A.E. Rossiiskii opyt primeneniia nimesulida: obzor klinicheskikh ispytani. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (9): 89–95. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пахомова Инна Григорьевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова.
E-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

Хорошичина Лилия Павловна – д-р мед. наук, проф. каф. геронтологии и гериатрии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова, проф. каф. внутренних болезней ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр