

Кардиоваскулярная безопасность как критерий выбора нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении болевых синдромов

В.А. Широков✉

НПО «Клиника неврологии». 620014, Россия, Екатеринбург, ул. Московская, д. 12;
ФБУН Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий Роспотребнадзора. 620075, Россия, Екатеринбург, ул. Попова, д. 30

Проблема использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) связана с развитием осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. В обзоре представлены результаты клинико-эпидемиологических исследований эффективности и безопасности напроксена, демонстрирующие наиболее низкий среди всех НПВП риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: болевые синдромы, нестероидные противовоспалительные препараты, кардиоваскулярная безопасность.

✉ vashirokov@gmail.com

Для цитирования: Широков В.А. Кардиоваскулярная безопасность как критерий выбора нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении болевых синдромов. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 104–107.

Cardiovascular security as selection criteria for nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of pain syndromes

V.A. Shirokov✉

Clinic of neurology. 620014, Russian Federation, Ekaterinburg, ul. Moskovskaia, d. 12;
Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection of Industrial Workers of Rospotrebnadzor. 620075, Russian Federation, Ekaterinburg, ul. Popova, d. 30

The problem of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is associated with the development of complications of the cardiovascular system and gastrointestinal tract. The review presents the results of clinical and epidemiological studies on the efficacy and safety of naproxen, demonstrating the lowest among all NSAIDs the risk of developing complications of the cardiovascular system.

Key words: pain syndromes, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cardiovascular safety.

✉ vashirokov@gmail.com

For citation: Shirokov V.A. Cardiovascular security as selection criteria for nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of pain syndromes. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 104–107.

Проблема коморбидности в лечении болевого синдрома

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее широко назначаемыми и принимаемыми лекарственными средствами для лечения острой и хронической боли. Однако эти препараты при длительном приеме могут вызывать осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС), что существенно сдерживает их применение. Эта проблема является особенно актуальной в лечении пациентов с сопутствующей патологией и/или при наличии факторов риска ее развития. Вопрос лекарственного взаимодействия у лиц пожилого возраста, которые получают много препаратов одновременно, имеет на сегодняшний день принципиальное значение. Например, по данным популяционных исследований, в США примерно 20 млн человек принимают одновременно и НПВП, и гипотензивные препараты, а в целом НПВП назначают более чем 1/3 больных, страдающих артериальной гипертензией (АГ) [1]. Особенно актуальным является мнение академика Е.Л.Насонова, что в «настоящее время назрела необходимость изучать заболевания через призму «мультиморбидной болезни», в которую интегрированы все без исключения приобретенные хронические заболевания, накапливаемые пациентами в течение жизни» [2].

Оценка анальгетической эффективности НПВП

Активная рекламная кампания фирмами-производителями зачастую затрудняет выбор того или иного препарата из имеющегося многообразия НПВП. Кроме этого, в реальной клинической практике назначают недостаточные или недопустимо высокие дозы при слишком коротких или чрез-

мерно длительных курсах, не контролируют регулярность приема препаратов. Все это обуславливает неадекватную оценку их клинических достоинств, снижает клиническую эффективность и повышает риски развития нежелательных эффектов [3]. Считается общепризнанным, что анальгетическая и противовоспалительная эффективность селективных НПВП (с-НПВП) и неселективных (н-НПВП) при использовании в адекватных дозах (средних и высоких терапевтических) не отличается, что подтверждают данные многочисленных рандомизированных клинических исследований (РКИ), при травмах, операциях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата [3, 4]. Например, по данным РКИ, через 2 ч после приема цефекоксиба в дозе 400 мг и напроксена в дозе 550 мг у 60 больных с острым мигренозным приступом выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) уменьшилась с $6,5 \pm 1,5$ до $2,4 \pm 2,5$ и с $7,3 \pm 1,6$ до $2,63 \pm 2,65$ балла соответственно [5]. Отмечается, что применение более высоких доз может обеспечить более значительный обезболивающий эффект. Обычно для купирования эпизода острой поясничной боли достаточно приема НПВП в течение 7–14 дней, однако, если боль сохраняется дольше, курс лечения может быть продлен до 4–8 нед и более. При назначении препаратов этой группы существует два подхода. С одной стороны, НПВП назначаются короткими курсами, достаточными для купирования острой или уменьшения обострения хронической боли. С другой – рекомендуется длительное непрерывное применение НПВП, что обеспечивает лучший контроль симптомов болезни, чем их использование в режиме «по требованию». Об этом свидетельствуют, в частности, данные РКИ, в котором 853 больных остеоартрозом в течение 6 мес получали с-НПВП «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 в месяц), то у принимавших НПВП постоянно – почти в 2 раза реже (0,54; $p < 0,001$) [6].

Появление новой группы селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) было в большей степени обусловлено снижением осложнений со стороны ЖКТ. Поэтому все появившиеся на рынке препараты этой группы сравнивались по эффективности и безопасности со «старожилом» НПВП, который надежно закрепился в клинической практике, – napроксен. При этом полученные результаты не оправдывали ожидания. Оказалось, что эти лекарства могут вызывать разные серьезные нежелательные эффекты со стороны ССС – от дестабилизации артериального давления (АД) до инфаркта миокарда, cerebrovascularных ишемических расстройств и внезапной коронарной смерти. Так при анализе результатов первого крупного исследования, посвященного оценке желудочно-кишечной безопасности специфического ингибитора ЦОГ-2 рофеноксифа (50 мг в день) в сравнении с н-НПВП napроксен (1000 мг в день) у больных ревматоидным артритом (исследование VIGOR), было выявлено, что инфаркт миокарда (ИМ) развивался достоверно чаще у пациентов, принимавших рофеноксиф, – 0,4% случаев по сравнению с 0,1% в группе napроксена [7]. При этом не наблюдалась корреляция между ИМ и АД, сердечно-сосудистой смертностью и cerebrovascularными ишемическими расстройствами. Из-за отсутствия в исследовании группы плацебо оставалось неясным, была ли эта проблема результатом повышения сердечно-сосудистого риска рофеноксифом, или проявлением кардиопротекторного (аспириноподобного) эффекта napроксена, или же это просто случайное совпадение [8, 9]. Ответ на данный вопрос был получен на основании проведенных практически одновременно двух плацебо-контролируемых исследований, которые подтвердили почти двукратное превышение тромбоземболических событий (ИМ, инсульты) у получавших коксиб (1,5 случая на 100 пациенто-лет) по сравнению с группой плацебо (0,78); $p = 0,008$ [10].

Проблема сердечно-сосудистой безопасности НПВП

После получения результатов рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, которое показало повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных

действием препарата, фирма-производитель добровольно отозвала селективный ингибитор ЦОГ-2 рофеноксиф с фармацевтического рынка. С тех пор кардиоваскулярная безопасность селективных ингибиторов ЦОГ-2 является предметом постоянных дискуссий, вскоре начали высказываться аналогичные опасения относительно безопасности традиционных НПВП.

Было пересмотрено представление о том, что ЦОГ-2 является только «патологическим» ферментом, поскольку доказана роль ЦОГ-2-зависимого синтеза простагландинов (ПГ) в заживлении язв, «адаптивной цитопротекции» клеток ЖКТ к повреждающим факторам, в регуляции овуляции, функции почек, синтеза простагландинов клетками эндотелия сосудов, репарации переломов костей скелета [11].

В последние годы этот вопрос вызывает оживленный интерес не только в связи с возникшими сомнениями в кардиопротекторных свойствах ЦОГ-2, но и в свете появления новых сведений о их роли в патогенезе атеросклероза. Кроме того, эти данные важны для оценки истинного риска применения коксибов, для которых наиболее распространены НПВП старой генерации (диклофенак, ибупрофен, napроксен и др.) в большинстве клинических исследований служат препаратами сравнения. Современные представления о кардиоваскулярной безопасности этой группы препаратов базируются в основном на эпидемиологических исследованиях, результаты которых варьируют в зависимости от контингента больных и используемых методов анализа. Так в нескольких работах установлено повышение относительного риска (ОР) развития ИМ при применении диклофенака (от 1,2 до 1,7) [12–14]. Отмечается повышенный риск развития ИМ у больных при лечении ибупрофеном, одновременно принимавших ацетилсалициловую кислоту (АСК), в отличие от лиц, не использовавших данный препарат в кардиопротекторных дозах. Использование ибупрофена в высоких дозах в течение более 60 дней ассоциируется с достоверным повышением риска серьезных коронарных событий на 33% [15]. Napроксен чаще демонстрировал снижение ОР развития ИМ, особенно у больных, не получавших АСК и без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе [16].

Представляет огромный интерес одно из самых крупных исследований по анализу кардиоваскулярной безопасности НПВП, включающего

данные 31 крупномасштабного РКИ, в котором сравнивалась эффективность 7 различных НПВП, парацетамола и/или плацебо [17]. Для включения РКИ в сетевой анализ в них должны были участвовать по крайней мере 10 пациентов, которые на фоне приема исследуемых препаратов перенесли ИМ. Первичной конечной точкой анализа была частота фатального и нефатального ИМ. Вторичные конечные точки включали фатальный и нефатальный геморрагический или ишемический инсульт; смерть от любых кардиоваскулярных заболеваний (ИМ, сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, фатальная аритмия, легочная эмболия, инсульт); смерть, наступившую по неустановленной причине. Всего в анализ первичной конечной точки включены 116 429 больных (117 218 пациенто-лет наблюдения). Исходные данные были отображены двумя исследователями независимо друг от друга в соответствии с установленными критериями.

Частота ИМ определялась в 29 РКИ (554 случая). Для трех препаратов (napроксен, диклофенак и эторикоксиб) риск ИМ не превышал такового при использовании плацебо. Для других НПВП в сравнении с плацебо ОР ИМ был выше запланированной статистической границы 1,3: у ибупрофена – 1,61 (95% доверительный интервал – ДИ 0,50–5,77), целекоксиба – 1,35 (0,71–2,72) и лумиракоксиба – 2,00 (0,71–6,21). Частота инсульта оценена по данным 26 РКИ (377 случаев). Применение любых НПВП сопровождалось увеличением ОР развития инсульта по сравнению с плацебо. При этом наименьший риск отмечался при использовании napроксена – 1,22 (0,91–3,33), существенно отличаясь в лучшую сторону от ибупрофена – 3,36 (1,00–11,60), диклофенака – 2,86 (1,09–8,36), эторикоксиба – 2,67 (0,82–8,72); рис. 1.

Оценка сравнительного риска развития ИМ при использовании различных н-НПВП представлена в метаанализе, основанном на данных 17 РКИ. Суммарно (для всех препаратов) он оказался достаточно низким – ОР 1,19 (1,08–1,31), но был более высок для диклофенака (ОР 1,38; 1,22–1,57). Для ибупрофена он составил 1,07 (1,06–1,17), для napроксена – 0,97 (0,88–1,11); рис. 2 [18].

Таким образом, результаты крупномасштабных РКИ не выявили четкой взаимосвязи между специфичностью ингибирования ЦОГ-2 и повышением риска развития кардиоваскулярных осложнений и подтвердили несостоятельность утверждения об обусловленности увеличения частоты кардиоваскулярных осложнений исполь-

зованием селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Важное клиническое значение на фоне применения НПВП имеет дестабилизация АД у пациентов с АГ [19]. 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 ПП₂) 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, увеличение секреции эндотелина-1; токсическое действие НПВП на почки (лекарственная нефропатия). Почечная регуляция АД во многом определяется активностью ЦОГ-2. Поэтому любые НПВП (с-НПВП и н-НПВП) способны оказывать прогипертензивное действие. 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.

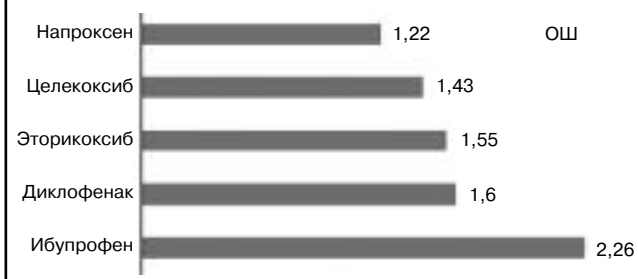
Результаты серии масштабных ретроспективных и проспективных эпидемиологических исследований, проведенных в США, четко показывают связь между приемом НПВП и развитием АГ. Так, по данным NHS I, II (Nurses' Health Study), риск этой патологии у женщин, регулярно принимающих НПВП, возрастает на 30–60%. Частота развития или дестабилизации АГ, отмеченная в длительных РКИ, колеблется в пределах 5–7%. Как показал метаанализ 51 РКИ (n=130 541), прием с-НПВП ассоциируется с достоверным увеличением риска развития АГ по сравнению с плацебо (отношение шансов – 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 повышение АД зарегистрировано при приеме эторикоксиба [20]. Результаты РКИ показывают, что индометацин, пироксикам и напроксен в средних терапевтических дозах, ибупрофен в высокой дозе и с-НПВП способны снижать эффективность β -адреноблокаторов, диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), но в существенно меньшей степени влияют на антигипертензивное действие блокаторов кальциевых каналов.

С момента появления в клинике группы препаратов НПВП проведены многочисленные исследования, но до настоящего времени продолжается дискуссия – обладают ли аналогичным действием другие НПВП? Так в проведенном в Бостоне исследовании проанализирован прием НПВП 4425 пациентами, перенесшими инфаркт, и 17 700 лицами из группы контроля. В целом прием НПВП не снижал риск инфаркта. В то же время прием напроксена его значительно уменьшал: стандартизованное ОШ 0,86 [21]. В аналогичном канадском исследовании, куда вошли 14 163 пациентов с инфарктом и 14 160 лиц из группы контроля, ОШ для напроксена составило 0,71 (Elham Rahme, Монреаль). При этом дается комментарий: «Хотя напроксен и уменьшает риск инфаркта, он уступает аспирину»

(E. James Dalen, главный редактор «Archives of Internal Medicine»). В настоящее время приводятся аргументированные данные о нецелесообразности приема препаратов АСК с профилактической целью, и препараты этой группы должны назначаться после наступления клинического случая [1].

Специалисты Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) заявили, что напроксен вызывает наименьший риск развития сердечно-сосудистых заболеваний среди всех НПВП. Кроме этого, на основании проведенного метаанализа результатов 754 КИ было показано, что применение напроксена не связано с высокой вероятностью развития инфарктов, инсультов и тромбозов [22]. Эксперт, руководитель отдела анестезиологии, анальгезии и ревматологии

Рис. 1. Суммарный риск осложнений со стороны ССС (нефатальный ИМ + нефатальный инсульт + гибель от сердечно-сосудистых осложнений) при использовании различных НПВП: метаанализ 31 РКИ (n=116 429).

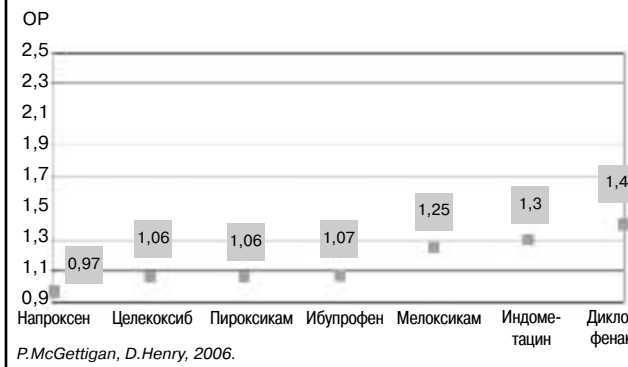


FDA Sharon Hertz констатировал, что «метаанализ подтвердил повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний на фоне приема неселективных НПВП и селективных ингибиторов ЦОГ-2, однако также это исследование показало, что напроксен не повышает вероятность развития данных болезней» [23]. В связи с этим эксперты FDA рекомендовали отразить на упаковке информацию о безопасности лекарственного средства для пациентов, отнесенным к группе риска по этим заболеваниям.

Выбор НПВП с позиции кардиоваскулярной безопасности

В целом по результатам РКИ, наблюдательных и эпидемиологических исследований по сравнению со всеми другими НПВП напроксен эффективен и удобен в использовании, не уступает по терапевтическому потенциалу другим НПВП, имеет наименьший риск кардиоваскулярных катастроф [24, 25] и по праву считается на сегодняшний день «золотым стандартом» кардиобезопасности. Поэтому при наличии коморбидных заболеваний ССС целесообразно назначение именно напроксена, который представлен в России под товарным знаком Налгезин® (КРКА, д.д. Ново Место) [26]. Качественный состав напроксена натрия (препараты Налгезин® и Налгезин® Форте) – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 275 и 550 мг, точно соответствуют составу оригинального препарата. В исследованиях с участием волонтеров было показано, что напроксен натрия быстрее всасывается, чем напроксен, что приводит к более быстрому наступлению эффекта. Пиковые концентрации в плазме наблюдались примерно через 1 ч после приема препарата и длились в течение 12–15 ч, что обуславливает назначение препарата 2 раза в сутки. За исключением этого различия фармакокинетика натриевой соли и исходной кислоты сопоставима при использовании эквивалентных доз [27]. Общим правилом при приеме всех НПВП и дополнительным методом профилактики осложнений со стороны верхних отделов

Рис. 2. Риск развития острого ИМ при приеме различных НПВП (метаанализ). Данные 17 исследований случай–контроль: 86 193 больных с ИМ (527 236 контроль) и 6 когортных: с-НПВП 75 520, н-НПВП 375 619 (594 720 контроль) [18].



ЖКТ является параллельное назначение ингибиторов протонной помпы [1].

В заключение следует отметить, что в клинической практике из-за высокой частоты бессимптомной и недиагностированной патологии ССС для оптимизации терапии имеют важное значение сбор анамнеза и проведение дополнительного обследования ССС. Препаратами выбора для антигипертензивной терапии у больных, получающих НПВП, являются блокаторы кальциевых каналов (рис. 3).

Литература/References

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике (клинические рекомендации). Совр. ревматология. 2015; 1: 361. / Karateev A.E., Nasonov E.L., Iakhno N.N. i dr. Rational'noe primeneniye nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoi praktike (klinicheskie rekomendatsii). Sovr. revmatologiya. 2015; 1: 361. [in Russian]
2. Насонов Е.Л. Вступительное слово. РМЖ. 2015; 7: 361. / Nasonov E.L. Vstupitel'noe slovo. RMZh. 2015; 7: 361. [in Russian]
3. Каратеев А.Е. Модификация традиционных НПВП как метод повышения их безопасности и удобства применения. РМЖ. 2015; 7: 392–8. / Karateev A.E. Modifikatsiya traditsionnykh NPVP kak metod povysheniya ikh bezopasnosti i udobstva primeniya. RMZh. 2015; 7: 392–8. [in Russian]
4. Широков В.А. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении болевого синдрома с позиции кардиоваскулярной безопасности. РМЖ. 2015; 12: 716–9. / Shirokov V.A. Vybor nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov v lechenii bolevoogo sindroma s pozitsii kardiovaskuliarnoi bezopasnosti. RMZh. 2015; 12: 716–9. [in Russian]
5. Loo C, Tan H, Teh H, Raymond A. Randomised, open label, controlled trial of celecoxib in the treatment of acute migraine. Singapore Med J 2007; 48 (9): 834–9.
6. Strand V, Simon LS, Dougados M et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. J Rheumatol 2011; 38 (12): 2625–34. doi:10.3899/jrheum.110636. Epub 2011 Nov 1.

Рис. 3. Взаимодействие НПВП с другими медикаментами (Е.Л.Насонов, В.А.Насонова, 2001).

Препараты	Влияние НПВП на применяемые препараты	Рекомендации
Диуретики	Задерживают соли и жидкости, гиперкалиемия	Заменять антагонистами кальция
ИАПФ	Усиливают гиперкалиемию	То же
β-Адреноблокаторы	Индукцируют вазоконстрикцию	То же
Гипогликемические	Усиливают гипогликемический эффект	Контроль гликемии
Непрямые антикоагулянты	Усиливают эффект	Контроль протромбинового времени. Не рекомендуется сочетать
Дигоксин	Повышает уровень	Контроль уровня дигоксина, уменьшение дозы
АСК	Усиливает антиагрегантный эффект, повышает риск желудочных кровотечений	Избегать приема АСК
Метотрексат	Увеличивает токсичность	Контроль активности печеночных ферментов
Противосудорожные	Угнетается метаболизм НПВП	Снижение дозы антиконвульсантов

7. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–8.
8. Juni P, Nartey L, Reichenbach S et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021–29.
9. Kimmel SE, Berlin JA, Reilly M et al. Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2005; 142: 157–64.
10. Bresalier RS, Sandier RS, Quan H et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092–102.
11. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.В. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. / Karateev A.E., Iakhno N.N., Lazebnik L.B. Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Klinicheskie rekomendatsii. M.: IMA-PRESS, 2009. [in Russian]
12. Garcia Rodriguez LA, Varas C, Patrono C. Differential effects of aspirin and non-aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs in the primary prevention of myocardial infarction in postmenopausal women. *Epidemiol* 2000; 11: 382–7.
13. Garcia Rodriguez L, Varas-Lorenzo C, Maguire A et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in general population. *Circulation* 2004; 109: 3000–6.
14. Watson DJ, Rhodes T, Cai B, Guess HA. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1105–11.
15. MacDonald T, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003; 361: 573–4.
16. Ray WA, Stein CM, Hall K et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002; 359: 118–23.
17. 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.
18. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. *JAMA* 2006; 296: 1633–44.
19. Wong D, Wang M, Cheng Y, Fitzgerald GA. Cardiovascular hazard and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 204–10.
20. Chan CC, 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; 27 (12): 2332–41. Doi:10.1097/HJH.0b013e3283310dc9
21. Solomon D, Glynn R, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1099–4.
22. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. *Lancet* 2013; 382: 769–79.
23. Sharon Hertz. Сайт FDA.
24. 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 nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl. II): 61 (OP0024 abst.).
25. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22: 559–70. Doi: 10.1002/pds Published online 25 April 2013 in Wiley OnlineLibrary
26. Инструкция по медицинскому применению препарата Налгезин. / Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Nalgezin. [in Russian]
27. Инструкция по медицинскому применению препарата Налгезин форте. / Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Nalgezin forte. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Широков Василий Афонасьевич – д-р мед. наук, проф., рук. НПО «Клиника неврологии», ФБУН Екатеринбургский медицинский научный центр ПОЗРП. E-mail: vashirokov@gmail.com