

Нежелательные явления нестероидных противовоспалительных препаратов: возможные варианты выхода из ситуации

О.В.Котова[✉], Е.С.Акарачкова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
✉ol_kotova@mail.ru

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) обладают многочисленными серьезными, потенциально опасными для жизни побочными реакциями или нежелательными явлениями, но все же они относятся к наиболее широко прописываемым и применяемым лекарствам во всем мире. В развитых странах эти препараты получают 20–30% лиц пожилого возраста, среди которых около 30% пожилых людей вынуждены принимать эти препараты, несмотря на наличие факторов риска развития нежелательных явлений, как со стороны желудочно-кишечного тракта, так и сердечно-сосудистой системы. В статье описаны побочные явления при применении НПВП. Предложено альтернативное НПВП лечение пациентов, нуждающихся в обезболивающей терапии, – флупиртин (Нолодатак). Флупиртин относится к принципиально новому классу препаратов для лечения болевых синдромов, является селективным активатором нейрональных калиевых каналов. Флупиртин – неопиоидный анальгетик, у которого есть антиспазматическое действие на поперечно-полосатую мускулатуру. Нолодатак выпускается компанией ОАО «Акрихин» (капсулы 100 мг) и биоэквивалентен оригинальному флупиртину (капсулы 100 мг – «Плива Краков, Фармацевтический завод А.О.», Польша).

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, нежелательные явления, флупиртин, Нолодатак.

Для цитирования: Котова О.В., Акарачкова Е.С. Нежелательные явления нестероидных противовоспалительных препаратов: возможные варианты выхода из ситуации. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Неврология и Ревматология): 85–90.

REVIEW

Undesirable effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: possible options for resolving the situation

O.V.Kotova[✉], E.S.Akarachkova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2
✉ol_kotova@mail.ru

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have many serious, potentially life-threatening adverse reactions or adverse events, but still belong to the most widely prescribed and used medications worldwide. In developed countries, these drugs are received by 20–30% of the elderly, among whom about 30% of the elderly are forced to take these drugs, despite the presence of risk factors for the development of adverse events, both from the gastrointestinal tract and the cardiovascular system. The article describes the side effects of NSAIDs. An alternative NSAID treatment for patients in need of analgesic therapy is suggested, flupirtine (Nolodactak). Flupirtine belongs to a fundamentally new class of drugs for the treatment of pain syndromes, it is a selective activator of neuronal potassium channels. Flupirtine is a non-opioid analgesic, which has an antispasmodic effect on the striated muscle. Nolodactak is produced by the company Akrihin (capsules 100 mg) and bioequivalent to the original flupirtine (capsules 100 mg – Pliva Krakow, Pharmaceutical Plant AO, Poland).

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, undesirable phenomena, flupirtine, Nolodactak.

For citation: Kotova O.V., Akarachkova E.S. Undesirable effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: possible options for resolving the situation. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Neurology and Rheumatology): 85–90.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) обладают многочисленными серьезными, потенциально опасными для жизни побочными реакциями или нежелательными явлениями (НЯ), но все же они относятся к наиболее широко прописываемым и применяемым лекарствам во всем мире [1]. Этот факт объясняется высокой эффективностью НПВП при болевом синдроме различной этиологии и разной интенсивности, воспалении, лихорадке. Многие НПВП в аптеках отпускаются без рецепта, поэтому они легко доступны для населения. Только в США ежегодно продают около 30 млрд таблеток НПВП [2]. В развитых странах эти препараты получают 20–30% лиц пожилого возраста, из которых около 30% вынуждены принимать эти препараты, несмотря на наличие факторов риска (ФР) развития НЯ, как со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так и сердечно-сосудистой системы (ССС) [3]. И в связи со старением человечества и увеличением распространенности заболеваний, требующих применения НПВП (ревматические поражения мягких тканей, воспалительно-дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата), скорее всего это количество будет только расти.

К нежелательным явлениям применения НПВП относят их влияние на ССС, почки, ЖКТ, центральную нервную систему [4] (см. таблицу).

Во время терапии НПВП пациент может получить НЯ со стороны ЖКТ и мочевыделительной системы, что давно известно [5]. Повышение артериального давления (АД) во время приема НПВП и риск обострения сердечной недостаточности также были описаны десятилетия назад [6]. В конце XX и в начале XXI столетий были проведены многочисленные крупные рандомизированные клинические испытания, организованные для количественного определения желудочно-кишечного риска тогдашней новой группы селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), так называемых коксибов. Исследование Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR) неожиданно обнаружило увеличение частоты инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов, получавших рофекоксиб (селективный ингибитор ЦОГ-2), по сравнению с напроксеном [7].

Циклооксигеназа

Частота и выраженность основных побочных эффектов НПВП напрямую зависят от селективности действия на изоферменты ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [8, 9], которые были выделены в 1992 г. [10]. Подавление активности ЦОГ дает противовоспалительный, анальгетический и жаропонижающий эффекты. Изофермент ЦОГ-1 является физиологическим ферментом, постоянно присутствующим во многих тканях (тромбоцитах, сосудистой эндотелии, слизистой оболочке

Распространенные побочные эффекты НПВП	
ЖКТ	Эрозии и язвы слизистой оболочки желудка, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, запор
Почки	Снижение скорости клубочковой фильтрации почек, задержка натрия и воды, отеки, гиперкалиемия, почечная недостаточность, интерстициальный нефрит
ССС	Тромбоз, повышение АД, застойная сердечная недостаточность, тахикардия
Центральная нервная система	Головная боль, утомляемость, инсомния, головокружение, судороги
Другие	Кровотечение, приступы астмы, синдром Рейно, крапивница, нейтропения

желудка, почечных канальцах) [11], и является тем ферментом, который работает не только в условиях воспаления, но и обеспечивает физиологические процессы в организме – образующиеся с участием ЦОГ-1 простагландины выполняют защитные функции в слизистой оболочке желудка, эндотелии, регулируют кровоток в почках. Синтез ЦОГ-1 сравнительно мало (в 2–4 раза) повышается при воспалении [12]. ЦОГ-2 в здоровом организме содержится в очень малых количествах в головном мозге, костях, органах женской половой системы и почках [13]. Синтез ЦОГ-2 происходит в макрофагах, моноцитах, синовиоцитах, фибробластах, хондроцитах, эндотелиальных клетках под влиянием факторов, активирующихся при воспалении, таких как цитокины (интерлейкины, фактор некроза опухоли), свободные радикалы кислорода, липополисахариды, активатор тканевого плазминогена, митогенные факторы и др. Высокая активность ЦОГ-2 наблюдается также в раковых клетках и атеросклеротических бляшках, где фермент соответственно тормозит естественные процессы апоптоза и способствует атерогенезу. Уровень ЦОГ-2 существенно (в 10–80 раз) увеличивается при воспалении, в связи с чем ее считают патологическим ферментом. ЦОГ-2 играет ключевую роль в образовании так называемых провоспалительных простагландинов, поэтому ее ингибирование лежит в основе терапевтического действия НПВП [14].

С ингибированием ЦОГ-1 и ослаблением физиологической роли простагландинов связаны побочные эффекты НПВП, особенно со стороны ЖКТ. Они обусловлены устранением гастропротекторной функции простагландина Е₂, снижением пролиферативной способности клеток слизистой оболочки ЖКТ, ухудшением микроциркуляции в ней. Влияние НПВП на ЦОГ-1 приводит к эрозивно-язвенному повреждению слизистой оболочки ЖКТ более чем у 30% пациентов. Кровотечения на фоне НПВП бывают вследствие снижения количества тромбоцитов и их агрегационной способности (так как подавляется синтез тромбоксана) [15].

Классификация НПВП

По механизму действия можно разделить все существующие НПВП на 4 группы (причем деление на «преимущества» и «специфические» ингибиторы ЦОГ-2 является во многом условным) [16]:

- 1) селективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты);
- 2) неселективные ингибиторы ЦОГ (большинство «стандартных» НПВП);
- 3) преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам);
- 4) специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы).

Стремление достичь селективности относительно ЦОГ-2 было продиктовано прежде всего желанием получить препараты не менее эффективные, чем «стандартные» НПВП, но менее опасные в плане нежелательных эффектов, в первую очередь по действию на слизистую оболочку ЖКТ.

Сопоставимая терапевтическая эффективность ЦОГ-2 селективных и традиционных НПВП была многократно подтверждена в исследованиях на животных и в клинических исследованиях [17, 18].

Влияние НПВП на ЖКТ

В ретроспективном исследовании случай–контроль среди 1457 больных с желудочно-кишечными кровотечениями и 10 тыс. контрольных пациентов был обнаружен относительный риск (ОР) кровотечения из верхних отделов ЖКТ, равный 4,7 при лечении НПВП [19]. В проспективном когортном исследовании обнаружено, что ОР госпитализации по поводу проблем в верхних отделах ЖКТ составляет 3,94 в группе из 52 293 пациентов, принимающих НПВП [20]. Этот повышенный риск сохранялся на протяжении всего периода лечения и, хотя со временем медленно снижался, оставался выше базового уровня в течение года после прекращения лечения.

Блокада ЦОГ-1 нарушает целостность желудочной оболочки. Открытие ЦОГ-2 дало фармацевтической промышленности теоретический шанс увеличить безопасность обезболивающей терапии путем разработки селективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов). Ожидалось, что коксибы будут оказывать обезболивающее и противовоспалительное лечение с более низкой частотой серьезных побочных эффектов на ЖКТ. Эта гипотеза была подтверждена в нескольких рандомизированных клинических испытаниях. В исследовании VIGOR сравнивали риск развития НЯ со стороны ЖКТ у пациентов, принимающих рофекоксиб и напроксен. НПВП в данном случае принимали с целью лечения ревматоидного артрита. Риск НЯ со стороны ЖКТ был ниже в случае применения рофекоксиба (ОР 0,5, $p=0,001$) [7].

Частота ulcerогенных побочных эффектов НПВП согласно данным исследования Misoprostol Ulcer Complications Outcome Safety Assessment (MUCOSA) составляет 0,8% для пациентов без ФР, 2% – с 1 ФР, 7,6–8,6% – при 3 ФР и 18% – 4 ФР [21].

Влияние НПВП на ССС

К другим побочным эффектам НПВП относят негативное влияние на ССС. Под влиянием селективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибы) может развиваться гиперкоагуляция, а в исследованиях с участием этих препаратов было показано увеличение частоты тромботических осложнений (в первую очередь ИМ). Вероятно, причиной является отсутствие у коксибов способности блокировать ЦОГ-1 и как следствие – отсутствие антиагрегантных свойств [22]. Так, в конце сентября 2004 г. с фармацевтического рынка США был отозван препарат из группы селективных ингибиторов ЦОГ-2 Виокс (рофекоксиб) в связи с повышенным риском развития стенокардии, ИМ и инсульта. Решение об изъятии препарата производителем основывалось на данных, полученных в исследовании Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVE), которое было завершено досрочно (через 18 мес) из-за повышенного риска кардиоваскулярных осложнений при применении рофекоксиба [23].

Недавно были опубликованы результаты проспективной рандомизированной оценки эффективности комплексной безопасности цефекоксиба, ибупрофена и напроксена [24]. В исследовании сравнивали применение цефекоксиба 100–200 мг 2 раза в день, 600–800 мг ибупрофена 3 раза в день и 375–500 мг напроксена 2 раза в день. Пациенты страдали остеоартритом или ревматоидным артритом, и в то же время у них был повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Было установлено, что цефекоксиб сопоставим с ибупрофеном и напроксеном в отношении смерти от сердечно-сосудистых проблем, нефатального ИМ и нефатального инсульта.

При применении НПВП может наблюдаться повышение АД, что является следствием угнетения ЦОГ в почках, это в свою очередь способствует задержке натрия и воды в организме [25]. A. Johnson и соавт., обобщив результаты 50 исследований, показали, что прием НПВП приводит к увеличению АД в среднем на 5 мм рт. ст. Этот эффект был более выражен у пациентов, получавших антигипертензивную терапию, чем у лиц с исходно нормальным АД [26]. Применение селективных НПВП (коксибов) не решает эту проблему: по данным метаанализа, при их использовании отмечено такое же увеличение систолического и диастолического АД, как и при лечении неселективными НПВП [27].

Повышенный риск тромботических событий, опосредованных неселективными НПВП и селективными ингибиторами ЦОГ-2, также был показан крупномасштабными эпидемиологическими исследованиями. Результаты 23 контролируемых обсервационных исследований (6 когортных и 17 исследований случай–контроль) были обобщены в метаанализе [28]. В исследования случай–контроль были включены 86 193 пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями и 528 тыс. лиц контроля. В другое (когортное) исследование были включены 75 520 человек, использующих коксибы, и 375 619 человек, использующих неселективные НПВП, которые в свою очередь были сопоставлены с 594 720 пациентами, не принимающими НПВП. Из неселективных НПВП наибольший риск тромбоза был в случае применения диклофенака (ОР 1,40), а самым безопасным был напроксен (ОР 0,97). Для рофекоксиба (ОР 1,35) риск развития тромбоза в значительной степени зависел от применяемых доз.

Влияние НПВП на кровь

При длительном приеме НПВП повышается риск гематологических осложнений, таких как лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения [29]. Особенно опасное осложнение – агранулоцитоз, при его развитии летальность достигает 10–30% [30]. Клиническая картина дебюта агранулоцитоза неспецифична и проявляется общей слабостью, повышением температуры, головной болью и иногда напоминает анафилактический шок. В дальнейшем могут развиваться некроз слизистой оболочки полости рта, поражение перианальной зоны и влагалища. В запущенных случаях костный мозг становится апластичным. После отмены НПВП и соответствующей корригирующей терапии агранулоцитоз претерпевает обратное развитие, восстанавливается нормальная картина крови [31].

Влияние НПВП на дыхательную систему

При применении НПВП может развиваться синдром Видаля, или «аспириновая» астма, которая является результатом преимущественного синтеза лейкотриенов и тромбоксана A_2 – мощных бронхоконстрикторов – из арахидоновой кислоты. Реакция проявляется тяжелым приступом удушья, цианозом кожных покровов и может привести к отеку легких. Развитию «аспириновой» астмы способствует наличие полипоза слизистой оболочки носа, хронического ринита, гайморита и других заболеваний ЛОР-органов [32].

Воздействие НПВП на функцию печени

Механизм повреждения гепатоцитов при применении НПВП сложен и связан с активацией хemoоксигеназы-1 и работой системы цитохрома P450, в результате чего у пациента развивается гепатит [33]. Токсическое влияние НПВП на гепатоциты также может быть связано с повреждением митохондрий, которые перестают эффективно обеспечивать энергоемкие процессы [34].

Воздействие НПВП на функцию почек

Неселективные ингибиторы ЦОГ могут приводить к снижению скорости клубочковой фильтрации, удерживанию натрия, калия и воды с развитием периферических отеков и гипертензии [35]. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 обладают способностью вызывать удержание натрия, калия и воды, но скорость клубочковой фильтрации менее выражена [36]. В целом частота неблагоприятных побочных явлений со стороны почек среди пациентов, применяющих НПВП, составляет около 18%, однако серьезные НЯ с явной симптоматикой затрагивают только 1% больных [37]. Длительный прием НПВП может привести к повышению уровня креатинина и гиперкалиемии. В большинстве случаев эти изменения носят обратимый характер, но иногда требуется регулярный мониторинг уровня креатинина и калия в крови [38]. НПВП-индуцированная патология паренхимы почек наблюдается редко, однако это грозное нежелательное явление в плане прогноза [38]. Повреждение почек подразделяют на тубулярный некроз, острый тубуло-интерстициальный нефрит и мембранозный гломерулонефрит, которые развиваются чаще у ослабленных больных пожилого возраста на фоне гиповолемии, а также при наличии токсического повреждения почек в анамнезе или приеме 2 и более нефротоксичных препаратов одновременно [39].

Принципиально новым классом препаратов для лечения болевых синдромов являются селективные активаторы нейрональных калиевых каналов (Selective Neuronal Potassium Channel Opener), оказывающие воздействие на процессы сенситизации нейронов заднего рога за счет стабилизации мембранного потенциала покоя. Представителем этого уникального класса лекарственных средств является флупиртин (Нолодатак), обладающий широким спектром важных фармакологических свойств, выгодно отличающих его от НПВП.

Флупиртин (Нолодатак) – неопиоидный анальгетик, который не обладает жаропонижающими и противовоспалительными свойствами. Это представитель особого класса в группе анальгетиков, который был впервые одобрен в Германии на национальном уровне в 1989 г. [40].

По химической структуре флупиртин относится к производным триаминопиридинов. Важной особенностью препарата флупиртина является то, что помимо обезболивающего эффекта он оказывает антиспастическое действие на поперечно-полосатую мускулатуру. Снижение мышечного тонуса может быть опосредовано блокадой передачи возбуждения на мотонейроны и вставочные нейроны. Вероятно также, что миорелаксирующий эффект обусловлен стимуляцией ГАМКА-рецепторов [41]. Результаты экспериментальных исследований показали, что в основе действия флупиртина лежит активация потенциал-независимых калиевых каналов, ведущая к стабилизации мембранного потенциала нейрона [42]. В качестве одного из механизмов действия рассматривается способность препарата уменьшать активность N-метил-D-аспартат-рецепторов, следствием чего является замедление поступления ионов кальция в клетку и снижение его внутриклеточной концентрации [43].

Следует отметить, что в отличие от обезболивающих препаратов других групп флупиртин не оказывает воздействия на ЦОГ, вследствие чего, в частности, не вызывает

побочных эффектов со стороны ЖКТ. Кроме того, ввиду отсутствия взаимодействия с опиоидными рецепторами Нолодатак не обладает эйфоризирующим действием, не вызывает зависимости и привыкания, прекращение курсового его применения не сопровождается развитием синдрома отмены [44].

При длительном применении флупиртина (на протяжении ряда месяцев и даже лет) его обезболивающий эффект не только не уменьшается, но в ряде случаев становится более выраженным. Он способен вмешиваться в специфические механизмы хронической боли (на которую не влияют НПВП) [45] и прерывать ее за счет стабилизации мембранного потенциала, что позволяет снизить болевую чувствительность. Кроме того, флупиртин сдерживает формирование болевой гиперчувствительности и феномена «взвинчивания», т.е. нарастания боли в ответ на повторные подпороговые неболевые стимулы [46].

Эффективность флупиртина продемонстрирована в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях, в которых он сравнивался с другими анальгетиками или плацебо. Несколько работ выполнены у больных с дегенеративными заболеваниями позвоночника и миофасциальным синдромом. При этих заболеваниях флупиртин оказывает выраженный обезболивающий эффект, а также уменьшает исходно повышенный мышечный тонус [47].

Оценку переносимости флупиртина провели в открытом мультицентровом одногодичном исследовании [46], в которое были включены пациенты (191 человек) с хронической болью при дегенеративных и/или воспалительных заболеваниях опорно-двигательного аппарата (артрозы, дегенеративные изменения позвоночника), с болями, связанными с ревматическими расстройствами (хронический полиартрит, болезнь Бехтерева, внесуставной ревматизм), другими хроническими болями (головные боли и др.). Длительность терапии составила 52 нед при схеме приема 100 мг флупиртина в капсулах 3 раза в сутки. Оценивались переносимость флупиртина, длительность обезболивающего эффекта, возможный синдром отмены или указание на возникновение зависимости. В исследовании показано, что препарат обладает хорошим профилем безопасности, подтвержденным на фоне применения в течение 52 нед, с наличием дозозависимого эффекта, при этом спектр побочных явлений был меньше по сравнению с больными, принимавшими опиоиды или НПВП. Рекомендации авторов заключались в том, что флупиртин может применяться в качестве моно- и комбинированной терапии в сочетании с НПВП, опиоидами и антидепрессантами. В другом краткосрочном исследовании было показано, что флупиртин хорошо переносится. Хотя побочные реакции были часты, они не были серьезными, носили транзиторный характер. Среди побочных эффектов отмечались тошнота, рвота, дискомфорт в животе, диарея, запор и изжога, сонливость, головокружение, головная боль. Также было отмечено небольшое увеличение активности печеночных ферментов, билирубина, мочевины крови и креатинина у нескольких пациентов, но ни у одного из них изменения не были клинически значимыми [48].

Хотя доказательств индукции печеночных ферментов получено не было при коротком курсе перорального введения флупиртина (3 нед) 100 мг 3 раза в день у здоровых добровольцев, небольшая степень индукции ферментов описана при длительном приеме (6 мес) у больных эпилепсией. Также существует возможность потенцирования антикоагулянтных эффектов при совместном введении флупиртина с пероральными антикоагулянтами, что диктует необходимость регулярного мониторинга времени свертывания крови во время лечения [49].

Нолодатак выпускается в капсулах по 100 мг (ОАО «Акрихин», Россия). Препарат биоэквивалентен оригинальному препарату Катадолон (капсулы 100 мг – «Плива Краков,

Фармацевтический завод А.О.», Польша), а в производстве Нолодатака использована субстанция компании «Ролабо Аутсорсинг С.Л.» (Испания).

Применяют Нолодатак по 100 мг (1 капсула), не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости (100 мл), 3–4 раза в день с равным интервалом между приемами. При выраженных болях – по 2 капсулы 3 раза в день. Максимальная суточная доза не должна превышать 600 мг (что соответствует 6 капсулам). Побочные эффекты в виде ощущения общей слабости, сонливости или трудностей засыпания, проходящей тошноты наблюдаются относительно редко [50].

В заключение хотелось бы отметить, что флупиртин (Нолодатак) – препарат с благоприятным соотношением безопасность–эффективность, имеющий мощное анальгетическое действие. Нолодатак можно предложить в качестве препарата выбора для лечения больных с патологией, связанной с острой болью [50].

Литература/References

1. Котова О.В., Акарачкова Е.С., Данилов А.Б. Вопросы длительной терапии болевых синдромов. Рус. мед. журн. 2015; 23 (30): 16–8. / Kotova O.V., Akarachkova E.S., Danilov A.B. Voprosy dlitel'noi terapii bolevykh sindromov. Rus. med. zhurn. 2015; 23 (30): 16–8. [in Russian]
2. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal Toxicity of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. N Engl J Med 1999; 340: 1888–91.
3. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих НПВП: влияние стандартных факторов риска. Терапевт. арх. 2008; 5: 62–6. / Karateev A.E., Nasonova V.A. Razvitiye i retsidivirovaniye iazv zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki u bol'nykh, primimaiushchikh NPVP: vlianiye standartnykh faktorov riska. Terapevt. arkh. 2008; 5: 62–6. [in Russian]
4. Varga Z, Sabzwari SRA, Vargova V. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Under-Recognized Public Health Issue. Cureus 2017; 9 (4): e1144. DOI: 10.7759/cureus.1144
5. Walshe JJ, Venuto RC. Acute oliguric renal failure induced by indomethacin: possible mechanism. Ann Intern Med 1979; 91: 47–9.
6. Cannon PJ. Prostaglandins in congestive heart failure and the effects of non steroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med 1986; 81: 123–32.
7. Bombardier C, Laine L, Reicin R. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. New Engl J Med 2000; 343: 1520–28.
8. Süleyman H, Demircan B, Karagöz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. Pharmacol Rep 2007; 59: 3: 247–58.
9. Котова О.В. НПВП: в поисках золотой середины – соотношение безопасность/эффективность. Справочник поликлинического врача. 2013; 1: 15–8. / Kotova O.V. NPVP: v poiskakh zolotoi serediny – sootnoshenie bezopasnost'/effektivnost'. Handbook for Practitioners Doctors. 2013; 1: 15–8. [in Russian]
10. Hla T, Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. Proc Nat Acad Sci USA 1992; 89: 7384–88.
11. Seibert K, Zhang Y, Leahy K et al. Distribution of COX-1 and COX-2 in normal and inflamed tissues. Adv Exp Med Biol 1997; 400A: 167–70.
12. Seibert K, Zhang Y, Leahy K et al. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase-2 in inflammation and pain. Proc Nat Acad Sci USA 1994; 91: 12013–17.
13. Mitchell JA, Warner TD. Cyclooxygenase-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy. Br J Pharmacol 1999; 128: 1121–32.
14. Smith WL, De Witt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular and molecular biology. Ann Rev Biochem 2000; 69: 145–82.
15. Radford MG, Holley KE, Grande JP et al. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. JAMA 1996; 276: 466–8.
16. Насонова В.А. Клиническая оценка нестероидных противовоспалительных препаратов в конце XX века. РМЖ. 2000; 8 (17): 714–7. / Nasonova V.A. Klinicheskaya otsenka nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov v kontse XX veka. RMZh. 2000; 8 (17): 714–7. [in Russian]
17. Zeidler H, Kaltwasser J, Leonard J et al. Prescription and tolerability of meloxicam in day-to-day practice. Postmarketing observational cohort study of 13.307 patients in Germany. J Clin Rheumatol 2002; 8: 305–15.
18. Котова О.В. Вопросы безопасности длительной терапии нимесулидом. Фарматека. 2013; 9 (262): 54–8. / Kotova O.V. Voprosy bezopasnosti dlitel'noi terapii nimesulidom. Farmateka. 2013; 9 (262): 54–8. [in Russian]

19. Garcia-Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 769–72.
20. McDonald TM, Morant SV, Robinson GC et al. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *BMJ* 1997; 315: 1333–7.
21. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241–9.
22. Bresalier R, Sandler R, Quan H et al. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092–102.
23. Merck announces voluntary worldwide withdrawal of VIOXX. http://www.vioxx.com/vioxx/documents/english/hcp_notification_physicians.pdf
24. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 2016; 375: 2519–29.
25. Михайлов И.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии. Руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2001; с. 736. / Mikhailov I.B. *Nastol'naya kniga vracha po klinicheskoi farmakologii. Rukovodstvo dlia vrachei*. SPb.: Foliant, 2001; s. 736. [in Russian]
26. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289–300.
27. Aw TJ, Haas S, Liew D. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005; 165: 490–6.
28. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: asystematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase-2. *JAMA* 2006; 296: 1633–44.
29. Strom BL, Carson JL, Schinnar R et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and neutropenia. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2119–22.
30. Patton W, Duffull S. Idiosyncratic drug-induced hematological abnormalities. *Drug Safety* 1994; 11 (6): 445–62.
31. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н. Осложнения фармакотерапии. М.: Медицина, 2003. / Zborovskii A.B., Tiurenkov I.N. *Oslozhneniia farmakoterapii*. M.: Meditsina, 2003. [in Russian]
32. Harrington LS, Lucas R, McMaster SK et al. COX-1, and not COX-2 activity, regulates airway function: relevance to aspirin-sensitive asthma. *FASEB J* 2008; 22 (11): 4005–10.
33. Teoh NC, Farrell GC. Hepatotoxicity associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 401–13.
34. Bort R, Ponsoda X, Jover R et al. Diclofenac toxicity to hepatocytes: a role for drug metabolism in cell toxicity. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288 (1): 65–72.
35. Palmer R, Weiss R, Zusman RM et al. Effects of nabumetone, celecoxib, and ibuprofen on blood pressure control in hypertensive patients on angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens* 2003; 16: 135–9.
36. Schwartz JI, Vandormael K, Malice MP et al. Comparison of rofecoxib, celecoxib, and naproxen on renal function in elderly subjects receiving a normal salt diet. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 50–61.
37. Murray MD, Brater DC, Tierney WM. Ibuprofen-associated renal impairment in a large general internal medicine practice. *Am J Med Sci* 1990; 299: 222–9.
38. Pathan E, Gaitonde S, Rajadhyaksha S et al. A longitudinal study of serum creatinine levels in patients of rheumatoid arthritis on long term NSAID therapy. *J Assoc Physicians India* 2003; 51: 1045–9.
39. Galesic K, Morovic-Vergles J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Reumatizam* 2003; 50 (1): 14–7.
40. Ueberall M, Mueller-Schwefe G, Terhaag B. Efficacy and tolerability of flupirtine in subacute/chronic musculoskeletal pain – results of a patient level, pooled re-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49: 637–47.
41. Perovic S, Pialoglou P, Schroder HC et al. Flupirtine increases the levels of glutathione and Bcl-2 in hNT (human Ntera/D1) neurons: mode of action of the drug-mediated anti-apoptotic effect. *Eur J Pharmacol* 1996; 12: 157–64.
42. Jakob R, Kriegstein J. Influence of flupirtine on a G-protein coupled inwardly rectifying potassium current in hippocampal neurons. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 1333–38.
43. Wörz R, Müller-Schwefe G, Stroehmann I et al. Back pain: Guidelines for drug therapy. *Fortschr Med* 2000; 142 (5): 27–33.
44. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Боль в шее: распространенность, факторы возникновения, возможности терапии. *Фарматека*. 2014; 9: 45–9. / Kotova O.V., Akarachkova E.S. *Bol' v shee: rasprostranennost', faktory vozniknoveniia, vozmozhnosti terapii*. Farmateka. 2014; 9: 45–9. [in Russian]
45. Котова О.В. Острая боль в нижней части спины: не дать болезни затянуться. *Фарматека*. 2012; 14 (247): 60–4. / Kotova O.V. *Ostraia bol' v nizhnei chasti spiny: ne dat' bolezni zatyanutsia*. Farmateka. 2012; 14 (247): 60–4. [in Russian]
46. Herrmann W, Hiersemenzel R, Aigner M et al. Long-term tolerance of flupirtine. Open multicenter study over one year. *Fortschr Med* 1993; 111 (15): 266–70.
47. Mueller-Schwefe G. Flupirtine in acute and chronic pain associated with muscle tenseness. Results of a postmarketing surveillance study. *Fortschr Med* 2003; 121: 3–10.
48. Müller-Schwefe G, Ueberall M. Analgesic and muscle tonus normalizing effect of flupirtine retard in chronic back pain. Result of a standardized therapeutic evaluation applying objective methods for measuring pain pressure threshold, pain pressure tolerance and muscle tension. *MMW Fortschr Med* 2008; 4: 153–61.
49. Singal R, Gupta P, Jain N, Gupta S. Role of flupirtine in the treatment of pain – chemistry and its effects. *Maedica (Buchar)* 2012; 7 (2): 163–6.
50. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Место препарата Холодатака в лечении боли в спине. *Фарматека*. 2015; 13: 70–3. / Kotova O.V., Akarachkova E.S. *Mesto preparata Nolo-dataka v lechenii boli v spine*. Farmateka. 2015; 13: 70–3. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Котова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-невролог НИО неврологии НИЦ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: ol_kotova@mail.ru
Акарачкова Елена Сергеевна – д-р мед. наук, невролог, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», президент МО «Стресс под контролем». E-mail: nevrorus@mail.ru