

Проблемы безопасности лечения пациентов с дорсалгией

Профессор П.Р. Камчатнов¹, профессор А.В. Чугунов¹, З.А. Ашалмагомедова²,
А.М. Шемшединова²

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала

РЕЗЮМЕ

Лечение пациента с дорсалгией требует не только своевременного и надежного купирования болевого синдрома и проведения реабилитационных мероприятий, но и соблюдения безопасности лечения. Широкое применение в терапии таких пациентов нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), к сожалению, ассоциировано с определенным риском развития побочных эффектов. В обзоре рассматриваются основные осложнения при применении НПВП со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, гепатобилиарной систем, оцениваются риски развития побочных эффектов у пациентов с коморбидной патологией, анализируются причины их возникновения и способы преодоления. Для лечения пациентов с имеющимся заболеванием этих органов следует выбирать те препараты, назначение которых ассоциировано с минимальным риском осложнений, и использовать короткие курсы лечения. Приводятся сведения о препарате флурбипрофен, который обладает рядом преимуществ, позволяющих широко применять его при лечении пациентов с дорсалгией.

Ключевые слова: дорсалгия, болевой синдром, нестероидные противовоспалительные препараты, лечение, побочные эффекты.

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Ашалмагомедова З.А., Шемшединова А.М. Проблемы безопасности лечения пациентов с дорсалгией. РМЖ. 2021;1(*):1–6.

ABSTRACT

Safety issues in the treatment of patients with dorsalgia

P.R. Kamchatnov¹, A.V. Chugunov¹, Z.A. Ashalmagomedova², A.M. Shemshedinova²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²Dagestan State Medical University, Makhachkala

Patient management with dorsalgia requires not only timely and reliable pain relief and rehabilitation measures but also compliance with the treatment safety. Unfortunately, the widespread use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the treatment of such patients is associated with a certain risk of adverse events. The review examines the main complications during NSAIDs use from the gastrointestinal tract, cardiovascular and hepatobiliary system, etc., assesses the risks of adverse events in patients with comorbid pathology, analyzes their occurrence causes and ways to overcome them. When choosing a drug for the treatment of patients with an existing disease of these organs, you should choose those with minimal risk of complications and use short courses of treatment. The article provides information on flurbiprofen, which has a number of benefits that allow this drug to be widely used in the treatment of patients with dorsalgia.

Keywords: dorsalgia, pain syndrome, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, treatment, adverse events.

For citation: Kamchatnov P.R., Chugunov A.V., Ashalmagomedova Z.A., Shemshedinova A.M. Safety issues in the treatment of patients with dorsalgia. RMJ. 2021;1(*):1–6 (in Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Дорсалгия — одна из наиболее частых причин временной утраты трудоспособности, снижения качества жизни пациентов, ее развитие связано с колоссальными материальными затратами. Основу медикаментозного лечения пациентов с дорсалгией составляют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Имеющийся значительный опыт применения НПВП в условиях реальной клинической практики, а также результаты большого числа рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных изучению проблемы безопасности их применения, позволяют констатировать, что применение данного класса препаратов ассоциировано с определенными рисками развития и/или обострения соматических заболеваний. В этой связи проблеме безопасности применения НПВП, оценке риска лекарственных взаимодействий уделяется существенное внимание.

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Одним из часто встречающихся нежелательных эффектов применения НПВП является поражение желудка (НПВП-гастропатия) и тонкого кишечника. Наиболее уязвима в отношении язвенного эффекта слизистая желудка и двенадцатиперстной кишки [1], поражение толстого кишечника наблюдается в 6 раз реже [2]. У подавляющего большинства пациентов поражение ЖКТ вследствие приема НПВП не имеет тяжелого характера и проявляется в виде субъективных жалоб (дискомфорт в эпигастрии, тошнота, изжога и пр.). Намного реже встречаются тяжелые поражения в виде гастрита, эзофагита, бульбита, в отдельных случаях — язвы желудка или двенадцатиперстной кишки. В наиболее тяжелых случаях массивное состоявшееся кровотечение становится основанием для гемотрансфузии или оперативного лечения.

Основные факторы риска развития НПВП-гастропатии в настоящее время хорошо изучены, установлена их значимость в развитии гастроинтестинальных осложнений. Так, относительный риск (ОР) развития НПВП-гастропатии для пациентов, перенесших осложненную язвенную болезнь, составляет 13,5, при одновременном применении антикоагулянтов — 12,7, применении нескольких НПВП — 9,0, применении высоких суточных доз НПВП — 7,0, применении препаратов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина — 6,3, перенесенной неосложненной язвенной болезни желудка — 6,1, одновременном приеме ацетилсалициловой кислоты (АСК) в низких суточных дозах — 5,6, возрасте более 65 лет и инфицировании *Helicobacter pylori* — 3,5, одновременном приеме глюкокортикостероидов — 2,2 [3]. Сочетание нескольких факторов риска увеличивает вероятность возникновения осложнений. Также исследованиями последних лет было показано наличие генетической предрасположенности к развитию заболеваний ЖКТ, в том числе в виде мутации гена, кодирующего цитохромоксидазу CYP2C9 [4].

Хорошей переносимостью и относительно невысоким риском развития гастроинтестинальных осложнений отличается лечение флурбипрофеном (Ракстан-сановель). В исследованиях, в ходе которых препарат вводился однократно или коротким курсом (1–3 сут) для купирования острого болевого синдрома, не было установлено случаев острых гастроинтестинальных нарушений. В этой связи большой интерес представляют результаты исследований, в ходе которых препарат применялся на протяжении более длительного периода времени (2–4 нед. и более), что позволяет объективно оценить риск наступления ulcerогенного эффекта [5, 6]. В соответствии с дизайном исследований пациенты с дорсалгией и другими скелетно-мышечными болевыми синдромами ежедневно получали 100–200 мг флурбипрофена, тогда как пациенты групп сравнения получали другие неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2 типа в соответствующих суточных дозировках. Оказалось, что частота тяжелых побочных эффектов со стороны ЖКТ на фоне приема флурбипрофена была достоверно ниже, чем при назначении других препаратов: у пациентов групп сравнения достоверно чаще наблюдались нетяжелые осложнения в виде тошноты, дискомфорта в гипогастральной области, изжоги и отрыжки, при этом никому из пациентов основных групп и групп сравнения не потребовались госпитализация и/или переливание крови [5, 6].

Для оценки истинного масштаба ulcerогенного эффекта, наблюдающегося при приеме флурбипрофена, значительный интерес представляют результаты исследования, в котором 200 пациентов с диагностированным ревматоидным артритом (n=130), остеоартритом различной локализации (n=50), анкилозирующим спондилитом (n=20) получали флурбипрофен по 200 мг/сут на протяжении 6 мес. [5]. Средний возраст пациентов — 52,7 (22–72) года, количество женщин — 71%. О хорошей переносимости лечения говорит тот факт, что 75,5% (n=151) включенных в исследование пациентов прошли полный курс терапии, а из 24,5% (n=49) прекративших лечение 5% (n=10) сделали это вследствие недостаточной эффективности проводимой терапии. Ни у одного из пациентов, досрочно прекративших лечение, не было выявлено тяжелых нежелательных эффектов, что свидетельствует о хорошей переносимости флурбипрофена даже при длительной терапии.

Наличие высокого риска развития НПВП-гастропатии может рассматриваться как основание для одновременного назначения селективных ингибиторов ЦОГ-2 и ингибиторов протонной помпы [7]. Кроме того, уменьшить риск гастроинтестинальных осложнений вследствие приема НПВП можно за счет сокращения сроков лечения, широкого применения немедикаментозных методов лечения. В случае необходимости пролонгированной терапии безопасность лечения также достигается одновременным применением ингибиторов протонной помпы (омепразол, пантопризол и пр.). Для минимизации риска развития гастроинтестинальных осложнений требуется учитывать состояние пациента и совокупность имеющихся у него факторов риска развития осложнений. Вследствие того, что различные лекарственные препараты могут метаболизироваться сходными изоформами цитохрома P450, что, в свою очередь, способно изменять их фармакокинетику, в случае возможного риска лекарственных взаимодействий целесообразно принимать препараты не одновременно, а с интервалом в 1–2 ч.

Интересно, что зависимость риска развития НПВП-гастропатии от длительности приема НПВП, как и следовало ожидать, существует, но она не носит линейного характера. Так, риск развития гастроинтестинальных осложнений, вне зависимости от преимущественного ингибирования ЦОГ-1 или ЦОГ-2, оказывается максимальным на 1-й неделе лечения (отношение шансов (ОШ) 11,7, 95% доверительный интервал (ДИ) 6,5–21,0), при продолжении лечения он снижается более чем вдвое (ОШ 5,6, 95% ДИ 4,6–7,0), а через неделю после отмены НПВП риск развития НПВП-гастропатии возвращается к исходному (ОШ 3,2, 95% ДИ 2,1–5,1) [8]. Высказывается мнение о том, что снижение риска осложнений при длительном (в том числе 12-месячном курсе терапии) обусловлено включением компенсаторных механизмов, обеспечивающих надежную гастропротекцию [9].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Существует значительный массив сведений о сердечно-сосудистых осложнениях (ССО), развитие которых связано с применением НПВП, в частности, особый интерес вызывает возможность повышенного тромбообразования. Как показали итоги систематического обзора и метаанализа результатов 280 плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) (n=124 513) и 474 сравнительных исследования (n=229 296), в ходе которых изучалась безопасность НПВП, применение любого НПВП в той или иной степени повышает риск ССО [10].

К началу 2000-х годов были получены сведения о значительном повышении риска тромботических осложнений (в частности, острого коронарного синдрома) вследствие применения коксибов — селективных ингибиторов ЦОГ-2 [11]. Эти данные были получены при анализе результатов серии РКИ, в ходе которых изучалась возможность долгосрочного применения коксибов для предупреждения некоторых форм онкологических заболеваний [12]. Прирост частоты случаев развития острого коронарного синдрома оказался столь высок, что часть исследований была досрочно прекращена, а все представители группы коксибов были отнесены к препаратам с выраженным протромботическим эффектом, и их применение в клинической практике было в значительной степени ограничено.

В последующем проводились новые исследования, посвященные оценке истинного риска ССО при применении

селективных ингибиторов ЦОГ-2, которые в значительной степени позволили пересмотреть сложившуюся точку зрения о рисках, связанных с применением этих препаратов. В частности, результаты масштабного РКИ PRECISION (n=24 000), в ходе которого пациенты с ревматическими заболеваниями получали целекоксиб, ибупрофен или напроксен на протяжении не менее полутора лет, показали, что суммарная частота сердечно-сосудистых событий (летальный исход, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт) при приеме каждого из них не имела принципиальных отличий [13]. Ключевым итогом исследования стало заключение об отсутствии специфического для ингибиторов ЦОГ-2 протромботического эффекта [14]. Вероятность развития ССО в значительной степени определяется особенностями фармакологических эффектов, оказываемых конкретным препаратом. Соответственно, больше внимания стали привлекать анализ случаев развития ССО при применении различных НПВП и оценка реального риска развития ССО при назначении тех или иных НПВП [15].

Сложной клинической проблемой является выбор НПВП для назначения пациенту, принимающему антитромбоцитарный препарат АСК. Как показали многочисленные исследования, такая комбинация лекарственных препаратов связана со снижением антиагрегантного эффекта АСК и повышением риска тромботических осложнений. Данный эффект обусловлен тем, что НПВП конкурируют с АСК за связывание с остатком аргинина в ионном канале ЦОГ, тем самым ингибируя антиагрегантный эффект АСК [16]. Молекула НПВП или его активного метаболита в этой ситуации связывает ЦОГ и не дает возможности реализоваться антитромбоцитарному эффекту АСК. Это наряду с прочими факторами (гипергликемия, острая ишемия, курение) представляет собой одну из причин «аспиринорезистентности».

Решение данной проблемы возможно за счет применения наряду с АСК флурбипрофена (например, Ракстан-сановель), который не приводит к необратимому связыванию с ЦОГ-1, не вызывает стойкого угнетения ее активности и принципиальным образом не изменяет фармакокинетику АСК [17]. Результаты эксперимента на модели артериального тромбоза у крыс позволили установить, что применение флурбипрофена (2 мг/кг массы тела) не вызывало подавления антиагрегантного эффекта АСК, которая применялась в различных дозах (1, 2,5 и 5 мг/кг массы тела) [18]. Следует отметить, что в ходе эксперимента оценивался риск взаимодействия АСК с другими НПВП (целекоксиб, рофекоксиб), которые продемонстрировали способность значительно угнетать антитромбоцитарный эффект АСК. В эксперименте на здоровых добровольцах было показано, что применение флурбипрофена не приводило к снижению антитромбоцитарного эффекта АСК (оценивалась агрегация тромбоцитов, индуцированная коллагеном) [19]. Полученные результаты расширяют представления о возможностях лечения пациентов с дорсалгией и сопутствующими заболеваниями и позволяют рассматривать флурбипрофен в качестве препарата выбора при необходимости проведения комбинированной терапии.

Также важно, что флурбипрофен имеет благоприятный профиль безопасности при применении пациентами с застойной сердечной недостаточностью. Так, в ходе масштабного исследования, которое включало 5 популяций из 4 стран Евросоюза, были проанализированы результаты наблюдения за 92 163 пациентами, которые были госпитализированы по поводу застойной сердечной недостаточности в 2000–2010 гг. [20]. Исследование было проведе-

но по типу «случай-контроль», в группу контроля вошли 8 246 403 респондента, сопоставимых с основной группой по основным демографическим показателям (возраст, пол, срок включения в исследование и пр.). Оказалось, что среди большого числа НПВП (более 30), различающихся по химической структуре и способности подавления активности ЦОГ-1 и ЦОГ-2, флурбипрофен продемонстрировал высокий уровень кардиобезопасности. Его применение не было связано с повышением риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

ВЛИЯНИЕ НА АРТЕРИАЛЬНУЮ ГИПЕРТЕНЗИЮ

Одним из негативных следствий применения НПВП может стать повышение системного артериального давления (АД). Обсуждаются различные возможные механизмы этого явления, в частности замедление скорости клубочковой фильтрации и усиление реабсорбции натрия в проксимальных отделах почечных каналов, вазоконстрикция вследствие угнетения сосудорасширяющего действия простагландина E₂, повышение чувствительности стенки сосудов к воздействию естественных вазоконстрикторов [21, 22]. Предполагается существование и других механизмов повышения АД на фоне применения НПВП [23]. Повышение АД также может быть следствием пребывания в стрессовой ситуации, связанной с болевым синдромом, нарушением ночного сна, которые в итоге приводят к активации ренин-ангиотензиновой и симпатoadренальной систем. Повышение изначально нормального АД или изменение течения предшествующей артериальной гипертензии могут потребовать более тщательного контроля уровня АД и изменения тактики антигипертензивной терапии, в частности увеличения суточных дозировок назначенных ранее антигипертензивных препаратов [24]. Имеются данные о том, что в такой ситуации для коррекции повышенного АД могут быть использованы блокаторы медленных кальциевых каналов. Очевидно, что при назначении НПВП пациенту с артериальной гипертензией необходимо выбирать лекарственные средства, применение которых в минимальной степени ассоциировано с повышением АД и не оказывает нефротоксического действия, при этом пациент должен быть информирован о необходимости более частого контроля АД.

Представителем НПВП, применение которого существенным образом не влияет на уровень АД, является флурбипрофен. Так, результаты метаанализа, посвященного изучению безопасности использования различных НПВП у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, показали, что наиболее значительное повышение АД наблюдалось у пациентов, получавших пироксикам, тогда как применение флурбипрофена и АСК не сопровождалось значимыми изменениями АД [23]. В последующем было проведено РКИ, посвященное изучению связи интенсивности болевого синдрома, применения различным суточных доз флурбипрофена и влияния указанных факторов на показатели системной гемодинамики [25]. Флурбипрофен назначался по 100, 150 и 200 мг/сут, при этом применение его в суточной дозе 150 и 200 мг сопровождалось более полным купированием болевого синдрома. Авторы не установили связи между суточной дозой флурбипрофена, с одной стороны, и уровнем системного АД и частоты сердечных сокращений — с другой, корреляционной связи между суточной дозой препарата и изменениями показателей системной гемодинамики установлено не было.

ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Как и значительное число различных лекарственных препаратов, НПВП способны оказывать токсические эффекты на печень. Вместе с тем следует отметить, что тяжелые осложнения их применения, в первую очередь острая печеночная недостаточность, наблюдаются редко (1 случай на 10 тыс. пациенто-лет) [26, 27]. Относительно чаще наблюдается гиперферментемия (повышение уровней аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови), однако даже при 10-кратном превышении нормальных значений восстановление активности ферментов наблюдается на протяжении нескольких дней после отмены НПВП [28]. Выраженность гепатотоксического эффекта в определенной степени связана с конкретным типом лекарственного средства. Так, по данным регистра больных, нуждающихся в экстренной пересадке печени (Евросоюз, 2005–2007 гг., n=9 479), прием НПВП послужил основной причиной гепатотоксических осложнений в 40 случаях, тогда как 192 случая были связаны с приемом парацетамола [29].

Факторы риска развития тяжелой печеночной недостаточности при приеме НПВП до настоящего времени не установлены, однако имеются основания полагать, что пожилой возраст, одновременный прием других гепатотоксических препаратов и пищевых продуктов (в частности, избыточное потребление алкоголя), коморбидные заболевания и поражения печени повышают вероятность развития гепатотоксических осложнений.

Флурбипрофен характеризуется относительно низкой гепатотоксичностью. Результаты исследований, посвященных изучению безопасности его применения, продемонстрировали редкое возникновение гиперферментемии на фоне лечения [25]. Хорошая переносимость и низкий риск поражения печени позволяют рассматривать его в качестве препарата выбора при купировании болевых синдромов различного генеза, при этом исследователи отмечают хорошую переносимость препарата даже при комбинированной анальгезии [30, 31].

ХОНДРОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Многие НПВП, оказывая выраженный противовоспалительный и противоболевой эффекты, способны, в особенности при длительных курсах лечения, оказывать повреждающее действие на хрящевую и костную ткань [32]. Такого рода эффекты могут способствовать прогрессированию дегенеративных изменений суставных поверхностей, персистенции болевого синдрома. Особо важное значение такое осложнение имеет для пациентов пожилого возраста с остеопорозом, распространенным остеоартритом, перенесших травматическое поражение суставно-связочного аппарата.

Результаты экспериментальных исследований продемонстрировали, что одону из ключевых ролей в деградации хрящевой ткани сустава играет интерлейкин (ИЛ) 1 β , путем последовательных биохимических реакций приводящий к гибели хондроцитов и разрушению хряща. Флурбипрофен обладает способностью подавлять избыточную экспрессию ИЛ-1 β , вследствие чего оказывает хондропротективное действие [33]. Имеются основания полагать, что данный эффект реализуется преимущественно за счет S-энантиомера флурбипрофена. Также установлено, что указанный стереоизомер обладает выраженной способ-

ностью ингибировать активность ЦОГ, хотя рацемат R и S способен оказывать более широкий спектр эффектов, чем отдельные изоформы. Так, он обладает способностью регулировать синтез гликозамингликанов и оксида азота, принимающих непосредственное участие в процессах деструкции и репарации хрящевой ткани [34]. Важно, что достижение хондро- и остеопротективного эффекта имело место при использовании препарата в терапевтических дозировках. Кроме того, продемонстрировано, что применение флурбипрофена сопровождается также и снижением темпа резорбции костной ткани, препятствует внескостному накоплению кальция и, соответственно, замедляет процесс оссификации связок [34]. Указанные свойства флурбипрофена (например, Ракстан-сановель) позволяют рассматривать его в качестве препарата выбора для лечения больных с дорсалгией и повышенным риском повреждения костной и хрящевой ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день сведения позволяют констатировать, что применение любых НПВП при лечении пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами, в частности с дорсалгией, связано с риском возникновения нежелательных побочных эффектов. Наиболее надежным способом их предупреждения является тщательный учет имеющихся факторов риска тех или иных осложнений у каждого конкретного пациента. Снижение вероятности НПВП-гастропатии возможно при одновременном назначении гастропротекторов (ингибиторов протонной помпы). У пациентов с умеренным и низким риском тромботических событий не следует назначать наряду с НПВП антикоагулянты или антиагреганты для профилактики ССО, обусловленных приемом НПВП. Желательно применять НПВП, обладающие наименьшим протромбогенным потенциалом с учетом индивидуального кардиоваскулярного риска. При необходимости постоянного приема АСК для достижения противоболевого и противовоспалительного эффектов возможно применение флурбипрофена или диклофенака, при этом желательнее принимать препараты в разное время. Следует избегать назначения НПВП пациентам с высоким риском тромботических осложнений, в частности перенесших на протяжении полугода острый коронарный синдром. Для купирования болевого синдрома можно использовать трансдермальные лекарственные формы НПВП. Медикаментозные способы предупреждения осложнений со стороны печени и почек при приеме НПВП в настоящее время не разработаны. При выборе препарата для лечения пациентов с имеющимся заболеванием этих органов следует выбирать те, назначение которых ассоциировано с минимальным риском осложнений, и использовать короткие курсы лечения. Следует принимать во внимание отсутствие гепато- и нефротоксического действия флурбипрофена, а также его хондропротективный эффект.

Благодарность

Редакция благодарит компанию AS FARMA International Pharma Marketing за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Ракстан[®]

флурбипрофен 100мг, таблетки №30

НОВАЯ ЖИЗНЬ БЕЗ БОЛИ



БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

миалгия
артралгия
невралгия
радикулит
зубная боль
головная боль
травмы и ожоги
дисменорея

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОПОРНО- ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

ревматоидный артрит
подагрический артрит
анкилозирующий спондилоартрит
ревматическое поражение мягких тканей
Посттравматический
и послеоперационный болевой синдром,
сопровождающийся
воспалением



 **Asfarma**
InternationalPharmaMarketing

Реклама

Литература

- Goldstein J., Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug, Healthcare and Patient Safety*. 2015;7:31–41. DOI: 10.2147/DHPS.S71976.
- Lanas A., Perez-Aisa M., Feu F. et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(8):1685–1693.
- Melcarne L., García-Iglesias P., Calvet X. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(6):723–733. DOI: 10.1586/17474124.2016.1142872.
- Figueiras A., Estany-Gestal A., Aguirre C. et al. EMPHOGEN group. CYP2C9 variants as a risk modifier of NSAID-related gastrointestinal bleeding: a case-control study. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26(2):66–73. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000186.
- Siegmatt W., Noyelle R. Night pain and morning stiffness in osteoarthritis: a crossover study of diclofenac and flurbiprofen. *Journal of Internal Medicine Research*. 1988;16:182–188.
- Güven Z., Ofluoglu D., Ozaras N., Kayhan O. Kronik bel agrisinde flurbiprofenin etkinligi: placebo kontrollu çift kor kalisma. *Romatizma*. 2000;15(2):161–165.
- Lanza F.L., Chan F.K., Quigley E.M. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology, Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):728–738. DOI: 10.1038/ajg.2009.115.
- Lewis S., Langman M., Laporte J. et al. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NANSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54(3):320–326. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2002.01636.x.
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Жилиев Е.В. Новые представления о гастропатии, ассоциированной с применением нестероидных противовоспалительных препаратов. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):110–115. [Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Zhilyaev E.V. New understanding about gastropathy associated with using of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):110–115 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.110-115.
- Bhala N., Emberson J., Merhi A. et al. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769–779. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
- Mukherjee D., Nissen S., Topol E. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*. 2001;286(8):954–959. DOI: 10.1001/jama.286.8.954.
- Vaithianathan R., Hockey P., Moore T., Bates D. Iatrogenic effects of COX-2 inhibitors in the US population: findings from the Medical Expenditure Panel Survey. *Drug Saf*. 2009;32(4):335–343. DOI: 10.2165/00002018-200932040-0000.
- Nissen S., Yeomans N., Solomon D. et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016;375(26): 2519–2529. DOI: 10.1056/NEJMoA1611593.
- Licciardone J., Gatchel R., Phillips N., Aryal S. The Pain Registry for Epidemiological, Clinical, and Interventional Studies and Innovation (PRECISION): registry overview and protocol for a propensity score-matched study of opioid prescribing in patients with low back pain. *J Pain Res*. 2018;11:1751–1760. DOI: 10.2147/JPR.S169275.
- Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Казаков А.Ю. Стратегия выбора дифференциальной терапии у пациентов с болью в спине: новые данные и возможности РМЖ. 2019;27(1–1):10–14. [Kamchatnov P.R., Chugunov A.V., Kazakov A. Yu. Choosing differential therapy strategy in patients with back pain: new data and opportunities. *RMJ*. 2019;1(1):10–14 (in Russ.)].
- Minuz P., Fumagalli L., Gaino S. et al. Rapid stimulation of tyrosine phosphorylation signals downstream of G-protein-coupled receptors for thromboxane A2 in human platelets. *Biochem J*. 2006;400:127–134. DOI: 10.1042/BJ20061015.
- Catella-Lawson F., Reilly M., Kapoor S. et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001;345(25):1809–1817. DOI: 10.1056/NEJMoA003199.
- Umar A., Boisseau M., Yusup A. et al. Interactions between aspirin and COX-2 inhibitors or NSAIDs in a rat thrombosis model. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004;18(5):559–563. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2004.00285.x.
- Yokoyama H., Ito N., Soeda S. et al. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on antiplatelet effect of aspirin. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(1):12–15. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2012.01373.x.
- Arfè A., Scotti L., Varas-Lorenzo C. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016;354: i4857. DOI: 10.1136/bmj.i4857.
- Mitchell J., Kirkby N. Eicosanoids, prostacyclin and cyclooxygenase in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol*. 2019;176(8):1038–1050. DOI: 10.1111/bph.14167.
- Cheng H., Harris R. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension. *Hypertension*. 2004;43(3):525–530. DOI: 10.1161/01.HYP.0000116221.27079.ea.
- Jonhson A., Nguyen T., Day R. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs on affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1994;121(4):289–300.
- Камчатнов П.Р. Повышение эффективности и безопасности лечения пациентов с поясничной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(10):28–33. [Kamchatnov P.R. Improving the efficiency and safety of treatment of patients with lumbar pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(10):28–33 (in Russ.)].
- Zhao X., Ji L. Flurbiprofen axetil: Analgesic effect and adverse reaction. *Pakistan Journal of Pharmacological Science*. 2018;31(3):1163–1167.
- Unzueta A., Vargas H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2013;17(4):643–656, ix. DOI: 10.1016/j.cld.2013.07.009.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клинические рекомендации*. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(Прил. 1):1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical guidelines*. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl. 1):1–29 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.
- Laine L., Goldkind L., Curtis S. et al. How common is diclofenac-associated liver injury? Analysis of 17,289 arthritis patients in a long-term prospective clinical trial. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):356–362. DOI: 10.1038/ajg.2008.149.
- Gulmez S., Larrey D., Pageaux G. et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study. *Drug Saf*. 2013;36(2):135–144. DOI: 10.1007/s40264-012-0013-7.
- Feng X., Wang X. Comparison of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. *Mol Pain*. 2018;14:1744806918770320. DOI: 10.1177/1744806918770320.
- Zhang L., Zhu J., Xu L. et al. Efficacy and safety of flurbiprofen axetil in the prevention of pain on propofol injection: a systematic review and meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2014;20:995–1002. DOI: 10.12659/MSM.890102.
- Pourakbari R., Khodadadi M., Aghebati-Maleki A. et al. The potential of exosomes in the therapy of the cartilage and bone complications; emphasis on osteoarthritis. *Life Sci*. 2019;236:116861. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116861.
- Panico A., Cardile V., Vittorio F. et al. Different in vitro activity of flurbiprofen and its enantiomers on human articular cartilage. *Farmacol*. 2003;58(12):1339–1344. DOI: 10.1016/S0014-827X(03)00196-4.
- Salari P., Abdollahi M. Controversial effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on bone: a review. *Inflammation and Allergy Drug Targets*. 2009;8:165–175.