

Международный научно-практический журнал

НЕВРОЛОГИЯ и нейрохирургия

Восточная
Европа

neuro.recipe.by

2020, том 10, № 3

Основан в 2011 г.

Беларусь

Журнал зарегистрирован
в Министерстве информации
Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 459

Учредители:
УП «Профессиональные издания»,
ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии»
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Адрес редакции:
220049, Минск, ул. Кнорина, 17
Тел.: +375 (17) 322 16 78, +375 (44) 591 00 50
e-mail: neuro@recipe.by

Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Жабинский А.В.
**Руководитель службы рекламы
и маркетинга** Коваль М.А.
Технический редактор Нужин Д.В.

Украина

Журнал зарегистрирован
в Государственной регистрационной
службе Украины
Регистрационное свидетельство КВ № 18185-6985Р

Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

Офис в Украине:
ООО «Профессиональные издания. Украина»
04116, Киев, ул. Старокиевская, 10-г, сектор «В»,
офис 201

Директор Евтушенко Л.А.
Контакты:
Тел.: +38 044 33 88 704, +38 067 102 73 64
e-mail: pi_info@ukr.net

Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)
индивидуальный индекс 01234
ведомственный индекс 012342

ГП «Пресса» (Украина)
индекс 60208

в каталоге АО «Казпочта» (Казахстан)
индекс 01234

В электронных каталогах «Газеты и журналы»
на сайтах агентств:

ООО «Северо-Западное Агентство "Прессинформ"»
(Российская Федерация)
ООО «Информнаука» (Российская Федерация)
ЗАО «МК-Периодика» (Российская Федерация)
ГП «Пошта Молдовеи» (Молдова)
АО «Летувос паштас» (Литва)
ООО «Подписное агентство PKS» (Латвия)
Фирма INDEX (Болгария)
Kubon&Sagner (Германия)

индекс 01234

В Украине подписка оформляется через офис
ООО «Профессиональные издания. Украина».

Электронная версия журнала доступна
на сайте neuro.recipe.by,
в Научной электронной
библиотеке eLibrary.ru, в базе данных East View,
в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь
в редакцию в Минске
и офис издательства в Киеве

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.
Цена свободная.

Подписано в печать 30.09.2020.
Тираж в Беларуси 1000 экз.
Тираж в Украине 2800 экз.

Заказ №

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

Отпечатано в типографии
Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-103, г. Минск.
ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

© «Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного
разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2020

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2020

Главный редактор
Лихачев Сергей Алексеевич,
д-р мед. наук, проф.

Редакционная коллегия:

Алексеенко Ю.В., канд. мед. наук (Витебск),
Астапенко А.В., канд. мед. наук (Минск),
Капацевич С.В., канд. мед. наук (Минск),
Короткевич Е.А., д-р мед. наук, проф. (Минск),
Кулеш С.Д., д-р мед. наук, проф. (Гродно),
Латышева В.Я., д-р мед. наук, проф. (Гомель),
Нечипуренко Н.И., д-р мед. наук, проф. (Минск),
Рушкевич Ю.Н., д-р мед. наук (Минск),
Сидорович Р.Р., д-р мед. наук (Минск),
Смеянович А.Ф., д-р мед. наук, академик НАН РБ (Минск),
Смычек В.Б., д-р мед. наук, проф. (Минск),
Танин А.Л., канд. мед. наук, доц. (Минск),
Федулов А.С., д-р мед. наук, проф. (Минск),
Хмара М.Е., д-р мед. наук (Минск),
Шалькевич Л.В., канд. мед. наук, доц. (Минск),
Шанько Ю.Г., член-корр. НАН РБ,
д-р мед. наук, проф. (Минск)

Редакционный совет:

Бельская Г.Н., д-р мед. наук, проф. (Челябинск, Россия),
Голубев В.Л., д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия),
Иллариошкин С.Н., д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия),
Мирджурраев Э.М., д-р мед. наук, проф. (Ташкент, Узбекистан),
Нургужаев Е.С., д-р мед. наук, проф. (Алматы, Казахстан),
Спирин Н.Н., д-р мед. наук, проф. (Ярославль, Россия),
Федорова Н.В., д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия),
Шабалов В.А., д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия),
Яхно Н.Н., д-р мед. наук, проф., академик РАМН (Москва, Россия),
Хильц М., проф. (Эрланген, Германия),
Мигланэ Э., проф. (Рига, Латвия),
Миллер А., проф. (Рига, Латвия),
Вайткаус А., проф. (Каунас, Литва),
Шваб С., проф. (Эрланген, Германия)

Главный редактор
Слободин Татьяна Николаевна,
д-р мед. наук, проф.

Редакционная коллегия:

Бачинская Н.Ю., д-р мед. наук, проф. (Киев),
Возняк А.М., канд. мед. наук, доц. (Киев),
Гриб В.А., д-р мед. наук, проф. (Ивано-Франковск),
Григорова И.А., д-р мед. наук, проф. (Харьков),
Девиняк О.Т., канд. фарм. наук, доц. (Ужгород),
Дзяк Л.А., д-р мед. наук, проф., член-корр. НАМН Украины
(Днепр),
Козёлкин А.А., д-р мед. наук, проф. (Запорожье),
Кузнецов В.В., д-р мед. наук (Киев),
Литвиненко Н.В., д-р мед. наук, проф. (Полтава),
Морозова О.Г., д-р мед. наук, проф. (Харьков),
Мяловицкая Е.А., д-р мед. наук, проф. (Киев),
Марьенко Л.Б., д-р мед. наук, проф. (Львов),
Орос М.М., д-р мед. наук, проф. (Ужгород),
Паенок А.В., д-р мед. наук, проф. (Львов),
Пашковский В.И. (Днепр),
Пашковский В.М., д-р мед. наук (Черновцы),
Сон А.С., д-р мед. наук, проф. (Одесса),
Товажнянская Е.Л., д-р мед. наук, проф. (Харьков),
Третьякова А.И., д-р мед. наук (Киев),
Черенько Т.М., д-р мед. наук, проф. (Киев),
Шкробот С.И., д-р мед. наук, проф. (Тернополь),
Ярошевский А.А., д-р мед. наук, проф. (Харьков)

Редакционный совет:

Головченко Ю.И., д-р мед. наук, проф. (Киев),
Morozova O., PhD, Founder and Scientific Lead (США),
Карабань И.Н., д-р мед. наук, проф. (Киев),
Кузнецова С.М., д-р мед. наук, проф.,
член-корр. НАМН Украины (Киев),
Смоланка В.И., д-р мед. наук, проф. (Ужгород),
Цимбалюк В.И., д-р мед. наук, проф.,
президент НАН Украины (Киев)

Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований.

Журнал включен в базы данных Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, РИНЦ.

Входит в Перечень изданий, рекомендуемых для публикации основных научных результатов, Комитета по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (приказ председателя Комитета от 10 июля 2012 года №1082).

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

В оформлении обложки использовано фото с сайта jackdevant.com.

International Scientific Journal

NEUROLOGY and Neurosurgery

Eastern Europe

Nevrologija i nevrohirurgija. Vostochnaja Evropa

neuro.recipe.by

2020 Volume 10 Number 3

Founded in 2011

Belarus

The journal is registered
in the Ministry of information
of the Republic of Belarus
Registration certificate № 459

Founder:
UE "Professional Editions",
"Republican Scientific and Practical Centre
of Neurology and Neurosurgery"
of Ministry of Health of the Republic of Belarus

Address of the editorial office:
220049, Minsk, Knorin str., 17
phone: +375 (17) 322 16 78
e-mail: neuro@recipe.by

Director Evtushenko L.
Deputy editor-in-chief Zhabinski A.
Head of advertising and marketing Koval M.
Technical editor Nuzhyn D.

Ukraine

The journal is registered
at the State registry of Ukraine
Registration certificate № 18185-6985R

Founder:
UE "Professional Editions"
04116, Kyiv, Starokievskaya str., 10-g, sector "B",
office 201

Office in Ukraine:
LLC "Professional Editions. Ukraine"

Director Evtushenko L.
Contacts:
phone: +38 044 33 88 704, +38 067 102 73 64
e-mail: pi_info@ukr.net

Subscription:
Belarus:
in the Republican unitary enterprise "Belposhta"
individual index – 01234
departmental index – 012342

SE "Press"(Ukraine)
index 60208

in JSC "Kazpochta" catalogue (Kazakhstan)
index 01234

In the electronic catalogs "Newspapers
and Magazines" on web-sites of agencies:
LLC "North-West Agency «Pressinform»"
(Russian Federation)
LLC "Informnauka" (Russian Federation)
JSC "MK-Periodika" (Russian Federation)
SE "Poshta Moldovey" (Moldova)
JSC "Letuvos pashtas" (Lithuania)
LLC "Subscription Agency PKS" (Latvia)
"INDEX" Firm agency (Bulgaria)
Kubon&Sagner (Germany)

index 01234

In Ukraine the subscription is made out through office
LLC "Professional Edition. Ukraine".

The electronic version of the journal
is available on neuro.recipe.by,
on the Scientific electronic library elibrary.ru,
in the East View database, in the electronic
library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address
to the editorial office in Minsk
and the office in Kyiv

The frequency of journal is 1 time in 3 months.
The price is not fixed.

Sent for the press 30.09.2020.
Circulation in Belarus is 1000 copies.
Circulation in Ukraine is 2800 copies.
Order №

Format 70x100 ¹/₁₆ Litho

Printed in printing house

© "Neurology and neurosurgery. Eastern Europe"
Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with written
permission of edition with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2020

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2020

Belarus

Ukraine

Editor-in-Chief Sergey A. Likhachev,
D. Med. Sci., Professor

Editor-in-Chief Tatiana N. Slobodin,
D. Med. Sci., Professor

Edition Council:

Alekseenko Yu., PhD in Med. Sci. (Vitebsk),
Astapenko A., PhD in Med. Sci. (Minsk),
Kapacevich S., PhD in Med. Sci. (Minsk),
Korotkevich E., D. Med. Sci., Professor (Minsk),
Kulesh S., D. Med. Sci., Professor (Grodno),
Latysheva V., D. Med. Sci., Professor (Gomel),
Nechipurenko N., D. Med. Sci., Professor (Minsk),
Rushkevich Yu., D. Med. Sci. (Minsk),
Sidorovich R., D. Med. Sci., (Minsk),
Smeyanovich R., D. Med. Sci., Akkad. of NAS of Belarus (Minsk),
Smychek V., D. Med. Sci., Professor (Minsk),
Tanin A., PhD in Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk),
Fedulov A., D. Med. Sci., Professor (Minsk),
Chmara M., D. Med. Sci. (Minsk),
Shalkevich L., PhD in Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk),
Shan'ko Yu., fellow of NAS of Belarus,
D. Med. Sci., Professor (Minsk)

Editorial Board:

Bel'skaya G., D. Med. Sci., Professor (Russia, Chelyabinsk),
Golubev V., D. Med. Sci., Professor (Russia, Moscow),
Illarionov S., D. Med. Sci., Professor (Russia, Moscow),
Mirdzhuraev E., D. Med. Sci., Professor (Uzbekistan, Tashkent),
Nurguzhayev E., D. Med. Sci., Professor (Kazakhstan, Almaty),
Spirin N., D. Med. Sci., Professor (Russia, Yaroslavl),
Fedorova N., D. Med. Sci., Professor (Russia, Moscow),
Shabalov V., D. Med. Sci., Professor (Russia, Moscow),
Yahno N., D. Med. Sci., Professor,
member of the Russian Academy of Sciences (Russia, Moscow),
Hilz M.J., Professor (Germany, Erlangen),
Miglane E., Professor (Riga, Latvia),
Miller A., Professor (Riga, Latvia),
Vaitkauskas A., Professor (Kaunas, Lithuania),
Schwab S., Professor (Germany, Erlangen)

Edition Council:

Bachinskaya N., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),
Voznyak O., PhD in Med. Sci., Assoc. Prof. (Kyiv),
Gryb V., D. Med. Sci., Professor (Ivano-Frankivsk),
Grygorova I., D. Med. Sci., Professor (Kharkiv),
Dzyak L., D. Med. Sci., Professor, fellow of NAS of Ukraine (Dnepr),
Devinyak O., PhD in Pharm. Sci., Assoc. Prof. (Uzhgorod),
Karaban I., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),
Kozyolkin O., D. Med. Sci., Professor (Zaporozhye),
Kuznetsov V., D. Med. Sci. (Kyiv),
Lytvynenko N., D. Med. Sci., Professor (Poltava),
Morozova O., D. Med. Sci., Professor (Kharkiv),
Myalovitskaya O., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),
Maryenko L., D. Med. Sci., Professor (Lviv),
Oros M., D. Med. Sci., Professor (Uzhgorod),
Payenok A., D. Med. Sci., Professor (Lviv),
Pashkovskiy V. (Dnepr),
Pashkovskiy V., PhD in Med. Sci., Professor (Chernovcy),
Son A., D. Med. Sci., Professor (Odessa),
Tovazhnyanska O., D. Med. Sci., Professor (Kharkiv),
Tretyakova A., D. Med. Sci. (Kyiv),
Cherenko T., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),
Shkrobot S., D. Med. Sci., Professor (Ternopil),
Yaroshevsky O., D. Med. Sci., Professor (Kharkiv)

Editorial Board:

Golovchenko Yu., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),
Morozova O., PhD, Founder and Scientific Lead(USA),
Karaban I., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),
Kuznetsova S., D. Med. Sci., Professor, fellow of NAS of Ukraine (Kyiv),
Smolanka V., D. Med. Sci., Professor (Uzhgorod),
Tsimbalyuk V., D. Med. Sci., Professor,
President of NAS of Ukraine (Kyiv)

Peer-Reviewed Edition

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research.

The journal is included in the databases of Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, RSCI.

Included in the list of publications recommended for publication of the main scientific results of the Committee on the Control of Education and Science of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan (order of the Chairman of the Committee dated July 10, 2012 №1082).

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

Photo from jackdevant.com was used in the cover design.

Глубокоуважаемые читатели нашего журнала!

20 лет назад в практическую медицину Республики Беларусь пришел препарат ботулотоксина группы А (БТА) – диспорт. Эта группа лекарств для нас была совсем новой, а препарат совсем не дешевый. Однако Министерство здравоохранения Республики Беларусь имело твердое убеждение в верности своего решения – это был единственный способ лечения мышечных дистоний. Сначала введение БТА осуществлялось в НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии, позже переименованном в Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии».

Мне повезло стать первым неврологом, выполнившим инъекции БТА в нашей стране. Параллельно с активной практической деятельностью под моим руководством начала проводиться научно-исследовательская работа по проблемам мышечных дистоний. К исследовательской деятельности подключились научные сотрудники Юлия Николаевна Рушкевич и Елена Валерьевна Веевник, которые защитили кандидатские диссертации, посвященные вопросам спастической кривошеи и лицевых дискинезий. Внедрены и усовершенствованы методы лечения гиперактивности детрузора с применением инъекций БТА, в результате работы научным сотрудником Забродцем Глебом Викторовичем защищена кандидатская диссертация.

В настоящее время организована и внедрена система оказания медицинской помощи пациентам с мышечными дистониями с выполнением инъекций БТА в каждом областном центре и г. Минске. Большой вклад в улучшение качества медицинской помощи пациентам с дистоническими гиперкинезами был внесен доктором медицинских наук Татьяной Николаевной Чернуха, создан реестр пациентов, насчитывающий 1200 человек, внедрены методы лечения писчего спазма под контролем УЗИ, ларингеальной дистонии под ЭМГ-контролем.

За время активного использования ботулинотерапии в Центре внедрено лечение спастичности и силорей с использованием ультразвуковой навигации, которое проводит главный научный сотрудник доктор медицинских наук, доцент Ю.Н. Рушкевич.

Специалисты Центра регулярно проводят конференции, семинары с мастер-классами по обучению теоретическим и практическим навыкам.

Данный номер журнала посвящен вопросам ботулинотерапии.

Главный редактор в Беларуси
профессор Сергей Алексеевич Лихачев



Оригинальные исследования

Клинико-функциональные нарушения, их коррекция и оценка качества клипирования у пациентов с разрывом артериальных аневризм головного мозга
Сидорович Р.Р., Ахремчук А.И., Нечипуренко Н.И., Пашковская И.Д. 340

Прогнозирование исхода тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом на основе применения нейросетевого анализа
Сенько К.В., Федулов А.С., Курочкин А.В., Головатая Е.А. 353

Стабилографическая характеристика рецидивирующей вестибулярной дисфункции при мигрени
Марьенко И.П., Лихачев С.А., Можейко М.П. 367

Молекулярно-генетические маркеры риска развития хронизации головной боли напряженного типа и мигрени
Костюк С.А., Полуян О.С., Марьенко И.П., Смирский М.В. 381

Патоморфологические проявления перитуморозного воспаления при опухолях головного мозга
Забродская Ю.М., Жукова Т.В., Смянович А.Ф., Рябцева С.Н., Гаджиев К.В., Скитева Е.Н., Потемкина Е.Г., Воробьева О.М., Ситовская Д.А., Дедковский А.А., Зрелов А.А. 392

Соотношение болевого синдрома, вегетативных изменений и уровня тревоги и депрессии при дорсалгиях у военнослужащих срочной военной службы
Мирджурев Э.М., Джаббаров А.М. 400

Описание клинического случая

Наследственная моторно-сенсорная полинейропатия и атрофия зрительных нервов: описание клинического случая
Мирзоян А.Р., Куликова С.Л., Лихачев С.А., Рушкевич Ю.Н., Забродец Г.В., Мальгина Е.В., Голец Ю.Н. 405

Применение лекарственных средств

Нестероидные противовоспалительные средства: риски и польза
Михайловская Н.А., Слободин Т.Н. 414

К 20-летию ботулинотерапии в Республике Беларусь

20 лет ботулинотерапии мышечных дистоний в Республике Беларусь: итоги работы
Лихачев С.А., Чернуха Т.Н., Рушкевич Ю.Н., Веевник Е.В., Глеб О.В., Белоголовая Е.А., Забродец Г.В., Черненко Н.И., Зобнина Г.В., Мельник В.Ф. 435

Ботулотоксин в неврологической практике: прошлое, настоящее, будущее
Чернуха Т.Н. 446

Первый опыт ботулинотерапии при хронической мигрени в Республике Беларусь
Глеб О.В., Чернуха Т.Н., Лихачев С.А., Марьенко И.П. 452

Актуальные вопросы диагностики и лечения нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей при патологии спинного мозга с применением ботулотоксина типа А
Лихачев С.А., Строцкий А.В., Забродец Г.В., Рагузин А.А. 461

Спастичность: клинико-патофизиологические особенности и ботулинотерапия
Рушкевич Ю.Н., Лихачев С.А., Галиевская О.В. 470

Эффективность применения ботулинического токсина типа А в зависимости от типа походки у пациентов со спастическими формами детского церебрального паралича
Яковлев А.Н., Смычек В.Б. 480

Краткие сообщения

Организация оказания медицинской помощи пациентам с мышечными дистониями в Гомельской области
Костюк И.П. 491

Опыт применения препарата диспорт при фокальных дистониях в Могилевской области
Карпечина О.А. 493

Клиническое наблюдение пациентки с сегментарной мышечной дистонией с положительным результатом применения ботулинического токсина типа А
Грига Т.Н. 495

Original Researches

Clinical and Functional Disorders, their Correction and Assessment of the Quality of Clipping in Patients with Ruptured Cerebral Arterial Aneurysms
Sidorovich R., Ahremchik A., Nechipurenko N., Pashkouskaya I.340

Predicting the Outcome of Thrombolytic Therapy in Patients with Ischemic Stroke Based on the Use of Neural Network Analysis
Senko K., Fedulov A., Kurochkin A., Golovataya E.353

Stabilographic Characteristics of Recurrent Vestibular Dysfunction in Migraine
Maryenko I., Likhachev S., Mozheiko M.367

Molecular-Genetic Markers of the Risk of Development of Chronization of Tension Headache and Migraine
Kostiuk S., Poluyan O., Maryenko I., Simirski M.381

Pathomorphological Manifestations of Peritumorous Inflammation in Brain Tumors
Zabrodska Yu., Zhukova T., Smeyanovich A., Ryabtseva S., Gadzhiev K., Skiteva E., Potemkina E., Vorobyova O., Sitovskaya D., Dedkovskii A., Zrelov A.392

Relationship of Pain Syndrome, Vegetative Changes, and Anxiety and Depression Level in Dorsalgia in Servicemen of Urgent Military Service
Mirdzhuraev E., Dzhabbarov A.400

Clinical Case

Hereditary Motor Sensory Polyneuropathy and Optic Nerve Atrophy: Case Report
Mirzoyan A., Kulikova S., Likhachev S., Rushkevich Y., Zabrodets G., Malgina E., Golets Y.405

Drugs Applying

Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Risks and Benefits
Mykhailovska N., Slobodin T.414

To the 20th Anniversary

of Botulinum Therapy in the Republic of Belarus
20 Years of Botulinum Therapy of Dystonia in the Republic of Belarus: Results of Work
Likhachev S., Charnukha T., Rushkevich Y., Veevnik E., Gleb O., Belogolovaya E., Zabrodec G., Chernenko N., Zobnina G., Mel'nik V.435

Botulinum Toxin in Neurological Practice: Past, Present, Future
Charnukha T.446

The First Experience of Using Botulinum Therapy for Chronic Migraine in Belarus
Hleb V., Charnukha T., Likhachev S., Maryenka I.452

Current Issues of Diagnostics and Treatment of Neurogenic Dysfunction of the Lower Urinary Tract in Spinal Cord Pathology Using Botulinum Toxin Type A
Likhachev S., Strotsky A., Zabrodets G., Raguzin A.461

Spasticity: Clinical, Pathophysiological Features and Botulinum Toxin Therapy
Rushkevich Y., Likhachev S., Haliyeuskaya V.470

Efficacy of Botulinum Toxin Type A Depending on Walk Abnormalities in Patients with the Spastic Forms of Cerebral Palsy
Yakovlev A., Smychek V.480

Михайловская Н.А., Слободин Т.Н.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика,
Киев, Украина

Mykhailovska N., Slobodin T.

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Нестероидные противовоспалительные средства: риски и польза

Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Risks and Benefits

Резюме

До настоящего времени селективные и неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) остаются наиболее эффективными лекарствами для лечения воспалительной боли. Однако их использование ассоциировано с нежелательными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, мочевыделительной системы, печени, хрящевой ткани и т. д. В связи с этим огромное количество пациентов не получают адекватную противовоспалительную и обезболивающую терапию, что значительно снижает качество их жизни и наносит большой экономический ущерб. С повышением средней продолжительности жизни человека потребность в препаратах подобного действия неуклонно возрастает и проблема эффективной и безопасной терапии воспалительной боли становится все более актуальной и приобретает мировую значимость.

В обзоре рассмотрены основные побочные явления, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), механизмы их развития, пути предотвращения. Также рассмотрены факторы, влияющие на развитие того или иного физиологического ответа организма пациента на НПВС, – свойства самого лекарства, генетический полиморфизм, микробиота кишечника, характер питания, соматические заболевания, сопутствующий прием других лекарственных препаратов и т. д. В заключение рассмотрены основные перспективы и направления, в которых ведется поиск не менее эффективной и более безопасной альтернативы НПВС – двойные блокаторы циклооксигеназного и липоксигеназного путей метаболизма арахидоновой кислоты, NO- и H₂S-высвобождающие препараты, ингибиторы микросомальной простагландин-Е-синтетазы (mPGES-1) и агонисты EP-рецепторов, влияющих на низшие, конечные звенья ЦОГ-пути, искусственные аналоги резолвинов, эндогенные регуляторы воспаления и т. д. И пока ни один из этих препаратов не был допущен в клиническую практику мы должны учиться рационально использовать уже имеющиеся в наличии НПВС, подбирая наиболее эффективную и безопасную тактику для каждого пациента.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, воспаление, НПВС-гастропатия, циклооксигеназа, селективные ингибиторы ЦОГ, полиморфизм CYP2C9.

Abstract

Until now, selective and non-selective inhibitors of cyclooxygenase (COX) remain the most effective medicines for the treatment of inflammatory pain. However, their use is associated with undesirable adverse effects – gastrointestinal, cardiovascular, urinary, hepatic, etc. In this regard, a huge number



of patients do not receive adequate anti-inflammatory and analgesic therapy, which significantly worsens their quality of life and causes great economic losses. With the increase of the average human life expectancy, the need for drugs of this effect is steadily increasing, and the problem of effective and safe treatment of inflammatory pain is becoming more and more urgent and gaining global significance.

In the review, there are considered the main side effects associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), the mechanisms of their development, and the ways of prevention. The factors that influence the development of one or another physiological response of the patient's body to NSAIDs are also considered – the properties of the drug itself, genetic polymorphism, intestinal microbiota, diet, somatic diseases, concomitant intake of other drugs, etc. In conclusion, the main prospects and directions are considered, where the search for an alternative to NSAIDs is going, which is equally effective and more safe – double blockers of the cyclooxygenase and lipoxygenase pathways of arachidonic acid metabolism, NO- and H₂S-releasing drugs, inhibitors of microsomal prostaglandin E-synthetase (mPGES-1) and EP-receptor agonists, affecting the final links of the COX pathway, artificial analogs of resolvins, endogenous regulators of inflammation, etc. And while none of these drugs has been allowed into clinical practice, we should learn to use the NSAIDs rationally, choosing the most effective and safe tactics for each patient.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, inflammation, NSAID-gastropathy, cyclooxygenase, selective COX inhibitors, CYP2C9 polymorphism.

Сегодня нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются одними из наиболее широко назначаемых лекарственных средств. Они представляют собой обширную группу препаратов различной химической структуры, которые обладают противовоспалительным, жаропонижающим, анальгезирующим действием [1].

Первым представленным на рынке НПВС была ацетилсалициловая кислота (АСК), которая была выпущена в 1899 г. немецкой компанией Bayer AG под названием Аспирин® (Aspirin® TM). Следующими появились индометацин (Merck & Co, Rahway (USA), 1964) и ибупрофен (Boots (UK), 1969), и с тех пор было создано много лекарств с подобным механизмом действия [2].

НПВС пользуются большим спросом. Недавняя мировая статистика показала, что на НПВС расходуется примерно 7 миллиардов долларов в год, что составляет 2,5% всех расходов на лекарственные средства в мире [3]. И, согласно прогнозам, использование НПВС будет расти прежде всего благодаря повышению средней продолжительности жизни человека.

Спектр использования НПВС достаточно широк. Их назначают для избавления от боли и дискомфорта, возникающих при острых и хронических состояниях – при скелетно-мышечной боли, ревматоидном артрите [4], остеоартрите [5], ювенильном артрите, синдроме Рейтера, системной красной волчанке, ревматической лихорадке, тромбозе, перикардите, открытым артериальном протоке, дисменорее [6]. Они используются как антипиретики при лихорадке различного генеза, входят в состав симптоматических лекарств, которые используются при гриппе, острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ), головной боли. НПВС имеют антитромбоцитарную активность, в связи с чем ацетилсалициловую кислоту (АСК) широко используют для профилактики тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Открытия последнего времени привели

к использованию НПВС при многих несуставных и безболевых состояниях, в патогенезе которых также присутствует воспалительный компонент, например, рак кишечника и простаты [7]. Изучается возможность использования НПВС при болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваниях, резистентных депрессивных состояниях [8, 9], и на эту сферу использования возлагаются большие надежды.

Использование НПВС, кроме очевидной пользы, может принести и нежелательные эффекты, иногда тяжелые и даже летальные. Это, прежде всего, гастроинтестинальные, почечные и сердечнососудистые осложнения, которые значительно ограничивают использование этих средств. Несмотря на широкое разнообразие уже имеющихся НПВС, некоторые пациенты все же не могут получать адекватную противовоспалительную и обезболивающую терапию. Эти пациенты имеют значительное снижение качества жизни, часто ассоциированное с социальными и профессиональными ограничениями, депрессией [10]. Поэтому целью создания новых препаратов этой группы является не только большой коммерческий интерес фармацевтических компаний, но и изобретение максимально эффективных лекарств с минимальными побочными эффектами. И компании всего мира работают над созданием именно таких.

Классификация НПВС

НПВС можно классифицировать по их химической структуре, но для практикующего врача большее значение приобрела классификация НПВС по способности селективно ингибировать циклооксигеназу (ЦОГ) – фермент, участвующий в синтезе простагландинов (ПГ) и протаноидов.

Существует три формы ЦОГ, из них только две принимают участие в процессах воспаления. ЦОГ-1 – конститутивный фермент, который экспрессируется во многих тканях в норме и ответственен за синтез физиологически важных ПГ, которые регулируют функцию желудочно-кишечного тракта, почек, свертываемость крови. ЦОГ-2, напротив,

Таблица 1

Классификация НПВС по селективности по отношению к различным формам ЦОГ [69]

Выраженная селективность по отношению к ЦОГ-1	Ацетилсалициловая кислота Индометацин Кетопрофен Кеторолак Пироксикам Сулиндак
Умеренная селективность к ЦОГ-1	Диклофенак Ибупрофен Напроксен
Приблизительно равное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Лорноксикам
Преимущественная селективность к ЦОГ-2	Этодолак Мелоксикам Нимесулид Набуметон
Высокая селективность к ЦОГ-2	Целекоксиб Эторикоксиб Рофекоксиб



Table 1
Classification of NSAIDs by selectivity in relation to various forms of COX [69]

Pronounced selectivity towards COX-1	Acetylsalicylic acid Indomethacin Ketoprofen Ketorolac Piroxicam Sulindak
Moderate selectivity for COX-1	Diclofenac Ibuprofen Naproxen
Approximately equal inhibition of COX-1 and COX-2	Lornoxicam
Preferential selectivity for COX-2	Etodolac Meloxicam Nimesulide Nabumeton
High selectivity for COX-2	Celecoxib Etoricoxib Rofecoxib

является индуцибельной, и ее экспрессия запускается воспалительными цитокинами, факторами роста в определенных ситуациях, например, при повреждении тканей организма. Этот фермент в основном катализирует синтез провоспалительных ПГ. В зависимости от избирательности подавления форм ЦОГ все НПВС делятся на те, что преимущественно ингибируют ЦОГ-2 (селективные), те, что преимущественно ингибируют ЦОГ-1, и те, что в одинаковой степени блокируют обе формы (табл. 1). В клинической практике две последние группы относят к неселективным ингибиторам ЦОГ.

Механизм действия НПВС

ЦОГ является одним из ключевых ферментов, принимающих участие в так называемом каскаде арахидоновой кислоты – цепи химических реакций, приводящих к развитию воспаления [11]. НПВС, блокируя ЦОГ, уменьшают биосинтез воспалительных медиаторов – простагландинов и простаноидов, и тем самым уменьшают воспалительный процесс. Этот механизм действия НПВС был впервые описан John R. Vane и Piper P.J. в 1969–1971 гг., и это открытие было отмечено Нобелевской премией (John R. Vane, 1982 г.).

Под действием фосфолипазы A_2 из фосфолипидов клеточной мембраны образуется арахидоновая кислота. ЦОГ является первым ферментом в цепи, который превращает арахидоновую кислоту в простагландин G_2 (ПГ G_2), затем пероксидаза метаболизирует ПГ G_2 до ПГ H_2 , который в свою очередь превращается уже под действием специфических клеточных и тканевых изомераз в первичные простагландины, среди которых ПГ D_2 , ПГ E_2 , ПГ $F_{2\alpha}$, ПГ I_2 и тромбосан A_2 . НПВС блокируют ЦОГ и тем самым уменьшают продукцию этих простагландинов из арахидоновой кислоты, приводя к своим эффектам. Так, имеющиеся данные утверждают, что именно уменьшение продукции ПГ E_2 и ПГ I_2 приводит к антипиретическому, анальгетическому и противовоспалительному эффектам [15]. Но угнетение синтеза простагландинов и простаноидов, кроме полезных, имеет и негативные побочные последствия.

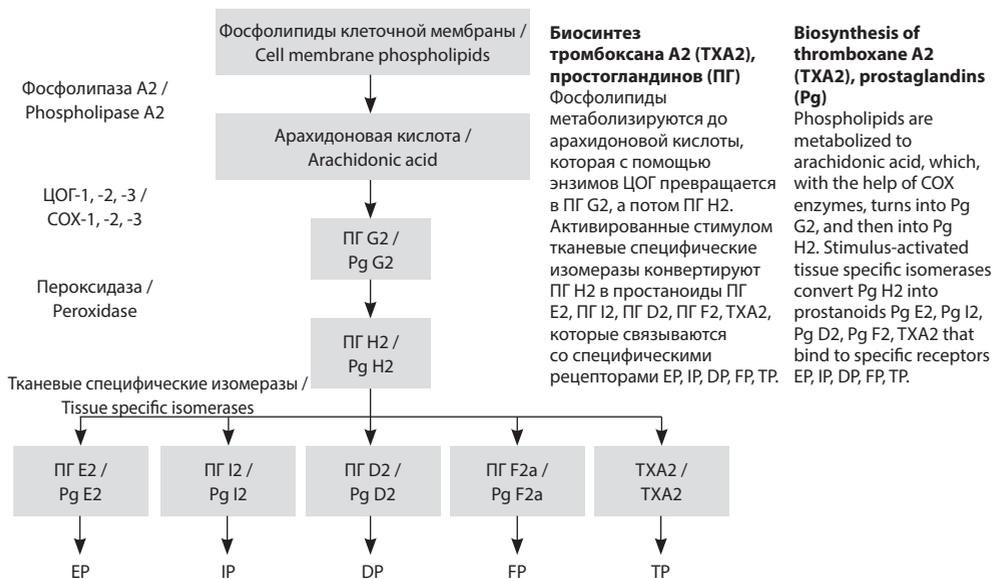


Рис. 1. Каскад арахидоновой кислоты и образование простагландинов [12–14]

Fig. 1. The cascade of arachidonic acid and the formation of prostaglandins [12–14]

Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта

Простагландины, образующиеся под действием физиологической изоформы ЦОГ-1, являются биологически активными веществами, местными тканевыми регуляторами, которые вырабатываются и в здоровом состоянии, обеспечивая функционирование тканей и органов.

Так, в норме простагландин E₂ образуется в слизистой оболочке желудка и вызывает снижение секреции соляной кислоты, повышение секреции слизи, бикарбонатов, сокращение гладкой мускулатуры ЖКТ. ПГ I₂ образуется в эндотелии сосудов и вызывает вазодилатацию. Блокада ЦОГ-1 приводит к угнетению синтеза вышеупомянутых простагландинов, из-за чего возникают уменьшение кровоснабжения слизистой оболочки желудка, отек, гибель клеток слизистой оболочки и повышение их проницаемости, а также нарушение моторики желудочно-кишечного тракта [16, 17]. В 1986 г. был введен термин «НПВС-гастропатия» (Roth S.H. et al.), которым обозначают любое повреждающее действие НПВС на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Эти же авторы установили, что у 68% пациентов, которые систематически принимают НПВС не менее 6 недель, при эндоскопии выявляют геморрагии и эрозии на слизистой оболочке желудка, пищевода, двенадцатиперстной кишки, а у 15% – язвы [18–21].

Использование коксибов – селективных ингибиторов ЦОГ-2, имеет больший профиль безопасности в отношении желудочно-кишечных осложнений по сравнению с неселективными НПВС, и демонстрирует на 50% меньше случаев гастропатии [22, 23], однако это преимущество нивелируется, если пациенты дополнительно получают низкие дозы АСК в связи с кардиоваскулярными причинами [24].



Ошибочно считать, что селективные НПВС не вызывают ЖКТ-осложнений. Это объясняется защитной ролью ЦОГ-2. Как было отмечено выше, ЦОГ-2 производится в тканях при их стимуляции, например, воспалении в зоне язвы, обеспечивая поставки ПГ E_2 . Этот ПГ является важным компонентом для клеточной пролиферации и ангиогенеза в процессе заживления язвы. Блокада ЦОГ-2 приводит к повышению поступления лейкоцитов и препятствует процессу заживления дефекта [25].

Согласно данным, полученным в открытом рандомизированном исследовании 4035 пациентов с остеоартрозом, частота гастропатии при приеме различных НПВС составила для коксибов – 1,3%, для неселективных НПВС – 2,4% (рис. 2) [21, 26]. Таким образом, частота НПВС-гастропатий при приеме коксибов вдвое меньше, чем при приеме неселективных НПВС.

Некоторые факторы, такие как наличие желудочно-кишечных расстройств в анамнезе, возраст старше 65 лет, тяжелые сопутствующие заболевания, особенно с печеночной, почечной недостаточностью, одновременный прием кортикостероидов, антикоагулянтов, низких доз АСК, метотрексата, циклоспорина А, длительный прием НПВС в больших дозах, способствуют развитию НПВС-гастропатии [21, 27, 28].

Согласно рекомендациям American College of Gastroenterology (2009), пациентам с высоким и умеренным рисками гастропатии (табл. 2) лучше воздержаться от назначения НПВС [29] или назначать селективные ЦОГ-2-ингибиторы в сочетании с ингибиторами протонной помпы (ИПП). Такая тактика в исследованиях показывает наименьшие риски развития клинически проявляющихся гастроинтестинальных осложнений по сравнению с применением селективных ЦОГ-2-ингибиторов изолированно или комбинации неселективных ингибиторов с ИПП [30].

Топикальные формы НПВС также показали снижение риска НПВС-гастропатии, что связано с уменьшением системного действия препаратов [31, 32].

Однако нужно иметь в виду, что ИПП доказали свои защитные свойства только в отношении желудка, но и показали способность повышать риски поражения тонкого кишечника [33, 34]. Если поражения верхних отделов ЖКТ обращают на себя внимание как пациента (из-за яркой



Рис. 2. Частота гастропатии при приеме различных НПВС [21, 26]

Fig. 2. The frequency of gastropathy when taking various NSAIDs [21, 26]

Таблица 2
Оценка степени риска НПВС-гастропатии [21]

Степень риска	Факторы риска
Высокий риск	Осложненная язва, особенно свежая; > 2 факторов риска
Умеренный риск	Наличие 1–2 факторов риска: – возраст старше 65 лет; – высокие дозы НПВС; – неосложненная язва в анамнезе; – одновременный прием АСК (в том числе в небольших дозах), кортикостероидов или антикоагулянтов
Низкий риск	Отсутствуют факторы риска

Table 2
Assessment of the risk of NSAID gastropathy [21]

Risk degree	Risk factors
High risk	Complicated ulcer, especially fresh; > 2 risk factors
Moderate risk	Presence of 1–2 risk factors: – age over 65; – high doses of NSAIDs; – history of uncomplicated ulcer; – concomitant use of ASA (including small doses), corticosteroids or anticoagulants
Low risk	No risk factors

клинической картины – боль, изжога, тошнота, рвота), так и врача (благодаря фиброгастродуоденоскопии (ФГДС)), то выявление поражений нижних отделов ЖКТ затруднительно и требует дополнительных исследований. Поэтому побочные эффекты НПВС на кишечник могут долго оставаться незамеченными, бессимптомными, особенно на ранних стадиях, а затем обернуться тяжелыми последствиями, вплоть до стриктур просвета кишки. Популярными сейчас кишечнорастворимые формы лекарств и формы с замедленным высвобождением препарата могут несколько уменьшить осложнения со стороны желудка, но повышают риски поражения кишечника [35–37].

Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС)

С момента появления первых неселективных НПВС желудочные осложнения считались единственной и самой большой проблемой их использования, и после утверждения FDA первого коксиба в 1999 г. – рофекоксиба (Vioxx®, Merck & Co.), появилась уверенность в том, что проблема побочных реакций НПВС решена навсегда. Рофекоксиб является высокоселективным блокатором ЦОГ-2, то есть он не действует на ЦОГ-1 и не вызывает ЦОГ-1-зависимых побочных реакций со стороны ЖКТ [38]. В период с 1999 по 2004 г. были открыты другие селективные ЦОГ-2-ингибиторы – целекоксиб, вальдекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб. И хотя единственным преимуществом коксибов по сравнению с неселективными НПВС являются менее выраженные желудочно-кишечные осложнения, агрессивная реклама создала впечатление большей эффективности этих средств в лечении воспаления и боли. В начале XXI в. коксибы считались «золотым стандартом» терапии НПВС, и в некоторых



регионах они практически полностью вытеснили традиционные неселективные НПВС. Однако уже первые масштабные исследования, такие как Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR), показали 5-кратное возрастание рисков возникновения кардиоваскулярных осложнений у пациентов, принимавших рофекоксиб в сравнении с группой пациентов, принимавших напроксен. Другие исследования подтвердили значительное возрастание рисков развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, сердечной недостаточности, что привело к изъятию препарата с рынка в 2004 г. [38].

Исследования по целекоксибу (Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study – CLASS) в сравнении с диклофенаком и ибупрофеном, эторикоксибу в сравнении с диклофенаком (Multimodal Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term – MEDAL) не выявили значительной разницы по кардиоваскулярным рискам [39]. Дальнейшие исследования показали, что кардиоваскулярные побочные эффекты имеют все НПВС, кроме напроксена в стандартных дозах и ацетилсалициловой кислоты [40].

На заседании Консультативного комитета по артриту и Комитета по вопросам безопасности лекарственных средств и управления рисками (10.02 – 11.02.2014) были сделаны выводы, что прием любых НПВС сопровождается возрастанием рисков развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта уже на первых неделях приема, и эти риски продолжают расти с увеличением длительности использования НПВС и с повышением их доз. Риск сердечно-сосудистых осложнений возрастает вне зависимости от наличия или отсутствия уже имеющейся патологии сердечно-сосудистой системы или других факторов риска. Исследование показало значительное возрастание частоты летальных исходов у пациентов, принимающих НПВС, в течение первого года после инфаркта миокарда по сравнению с такими же пациентами, не принимающими НПВС [41].

Развитие нежелательных сердечно-сосудистых эффектов и повышение кардиоваскулярных рисков при приеме НПВС большинство экспертов расценивают с точки зрения антагонистического влияния метаболитов ЦОГ – тромбксана A_2 и простагландина I_2 на тромбоцитарно-сосудистый гомеостаз. Селективные НПВС уменьшают образование простагландина I_2 без влияния на синтез тромбксана A_2 , усиливая эффекты последнего. Это явление приводит к облегчению взаимодействия тромбоцитов с нейтрофилами в стенке и провоцирует развитие тромбозов [42–45].

В когортном исследовании 107 092 датчан с хронической сердечной недостаточностью коэффициент опасности смерти составил 2,08 (1,95–2,21) для диклофенака, 1,75 (1,58–1,82) для целекоксиба, 1,7 (1,58–1,82) для рофекоксиба, 1,31 (1,25–1,37) для ибупрофена, 1,22 (1,07–1,39) для напроксена, 1,28 (1,21–1,35) для других НПВС [46]. Авторы подчеркнули зависимость между дозой и кардиотоксичностью. Побочные эффекты были объяснены тромбогенными свойствами некоторых НПВС, их способностью вызывать артериальную гипертензию, нарушать функцию почек и, возможно, миокарда, особенно на фоне уже имеющейся сердечной недостаточности. Кардиоваскулярные осложнения в большей степени связывают с ингибированием ЦОГ-2.

Большинство источников выделяют ибупрофен (при суточной дозе менее 1200 мг) и напроксен как наиболее безопасные для сердечно-сосудистой терапии [47].

Умеренно селективные ингибиторы ЦОГ (например, мелоксикам) имеют меньшие сердечно-сосудистые риски по сравнению с высокоселективными и одновременно более низкие ЖКТ-риски по сравнению с неселективными.

Добавление к селективным ингибиторам ЦОГ-2 небольших доз ацетилсалициловой кислоты, которая имеет ЦОГ-1-селективные свойства, уменьшает кардиоваскулярный риск в сравнении с пациентами, которые не принимают АСК [48]. Пациенты с уже имеющейся сердечно-сосудистой патологией, которым показано применение малых доз АСК, не должны прекращать ее прием даже при назначении НПВС. Противопоказания к приему всех НПВС имеют пациенты, которые готовятся к операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) или только что ее перенесли [104].

Что касается диклофенака, который до сих пор остается наиболее широко используемым НПВС в мире [55], Комитет по оценке рисков фармакологического надзора Европейского агентства по лекарственным средствам рекомендовал обновить рекомендации по лечению диклофенаком в свете результатов общеевропейского обзора сердечно-сосудистой безопасности НПВС. Обзор выявил дополнительные доказательства того, что артериальный тромботический риск для диклофенака подобен риску для селективных ингибиторов ЦОГ-2. Лечение диклофенаком следует начинать только после тщательного исследования пациентов со значимыми факторами риска сердечно-сосудистых событий (например, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение). Новые рекомендации по лечению диклофенаком применяются к системным препаратам (например, таблеткам, капсулам, суппозиториям и инъекционным формам) и не применяются к топическим (то есть гелевым или кремовым) составам.

В Англии были четко сформулированы противопоказания для приема натрия диклофенака – ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярная болезнь, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II–IV функциональных классов (ФК) по NYHA. Кроме того, при назначении диклофенака врач должен исключить факторы риска – сахарный диабет, курение, гиперлипидемию и другие [49].

Известно, что системные воспалительные процессы, например, ревматоидный артрит, сами по себе влияют на сердечно-сосудистую систему, повышая риск осложнений по сравнению с общей популяцией [50–54]. Практически невозможно дифференцировать между кардиоренальными эффектами НПВС и теми, которые приписываются ревматоидному артриту или другому системному воспалительному процессу. Кроме того, воспалительный процесс может влиять на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств и приводить к уменьшению фармакологического эффекта от приема некоторых лекарств, используемых для лечения сердечно-сосудистой патологии.

Таким образом, сопутствующая системная воспалительная патология добавляет дополнительные проценты к кардиоваскулярным рискам при лечении НПВС [54]. Но, с другой стороны, учитывая, что воспаление



само по себе является фактором риска кардиоваскулярных осложнений и смерти, НПВС-контролируемое воспаление теоретически должно все же устранять причину повышенных кардиоваскулярных рисков [57]. Так, исследование когорты пациентов с колоректальным раком показало снижение показателей смертности при длительном приеме НПВС [56].

Побочные эффекты со стороны мочевыделительной системы

Сообщается, что у 1–5% пациентов, принимающих НПВС, наблюдаются побочные эффекты со стороны мочевыделительной системы [58], которые варьируют от ретенции электролитов и снижения клубочковой фильтрации до развития нефротического синдрома и хронической почечной недостаточности (ХПН). Эти явления могут быть кратковременными и обратимыми после отмены НПВС. Частота их возникновения и тяжесть зависят от таких факторов, как сопутствующий сахарный диабет, сердечная недостаточность, пожилой возраст, предшествующая дисфункция почек. Также доказана их зависимость от концентрации препарата в плазме, напрямую зависящая от дозы препарата, и от продолжительности приема НПВС, поэтому необходимо назначать препараты в терапевтических дозах и вести контроль за состоянием пациентов, имеющих факторы риска [58].

Одновременное назначение аминогликозидов, ингибиторов ангиотензин-превращающих ферментов (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина, диуретиков повышает риски развития острой почечной недостаточности [59]. Врач должен помнить об этих потенциально опасных взаимодействиях лекарственных средств при назначении НПВС.

Хондродеструкция или хондропротекция?

НПВС широко используются при заболеваниях суставов и позвоночника с целью обезболивания и восстановления их функции. Интересно, что пораженный хрящ более восприимчив к воздействию НПВС, чем здоровый. Эту «восприимчивость» можно объяснить повышенной доставкой лекарственного средства к гиперваскуляризованной синовиальной оболочке и через пенетрирующие зоны кальцификации субхондральные сосуды, повышением проникновения препарата через увеличенную площадь поверхности суставного хряща, измененными характеристиками электрического заряда и повышенной возбудимостью стимулированных воспалением хондроцитов [60, 61].

«Идеальный» НПВС не должен негативно влиять на здоровый хрящ и в то же время должен стимулировать синтез хрящевой ткани, замедлять резорбцию хряща и ингибировать синтез катаболических цитокинов в местах поражения.

Исследования *in vivo* на спонтанных или индуцированных моделях остеоартрита у животных показали повреждающий, нейтральный или протективный эффект на хрящевую ткань различных НПВС [62–68].

Так, салицилаты, ибупрофен, напроксен ингибируют синтез основных компонентов матрикса хряща, включая синтез протеогликанов, гликозаминогликанов и гиалуронатов, а также повышают их высвобождение. Индометацин ингибирует гликозилтрансферазу, которая принимает участие в синтезе полисахаридных цепей протеогликанов,

Таблица 3

Классификация НПВС по влиянию на хрящевую ткань [68]

Хондродеструктивные	Хондронейтральные	Хондропротективные
Индометацин, ибупрофен, напроксен	Диклофенак, пироксикам	Ацеклофенак, кетопрофен, мелоксикам

Table 3

Classification of NSAIDs by their effect on cartilage tissue [68]

Chondrodestructive	Chondroneutral	Chondroprotective
Indomethacin, Ibuprofen, Naproxen	Diclofenac, piroxicam	Aceclofenac, ketoprofen, meloxicam

а также нарушает скорость инкорпорирования в них сульфатов. Напроксен достоверно уменьшает содержание протеогликанов и влияет на активность металлопротеинкиназ в суставном хряще, как это свойственно и нимесулиду. Негативное влияние НПВС на хрящевую ткань происходит также за счет нарушения окислительного фосфорилирования в митохондриях, активации цАМФ-зависимой киназы-А, нарушения белок-белковых взаимодействий на уровне клеточной мембраны. Подавляющее число НПВС ингибирует NO-индуцированный апоптоз, причем независимо от ингибирования ЦОГ-2 и продукции ПГ E₂.

Некоторые НПВС, такие как тиaproфеновая кислота, диклофенак и пироксикам, не имеют такого сдерживающего эффекта на биосинез гликозаминогликанов или протеогликанов при использовании их в терапевтических дозах [62, 67].

Хондропротективный эффект некоторых НПВС заключается в том, что они стимулируют хондроциты к выработке межклеточного вещества хрящевой ткани – протеогликанов, гликозаминогликанов и коллагена, которые необходимы для полноценного функционирования хряща. Кроме того, они предотвращают преждевременную гибель хондроцитов. В экспериментах некоторые НПВС демонстрируют хондропротективные свойства, подавляя ИЛ-1-опосредованную продукцию MMPs, экспрессию ИЛ-6 хондроцитами. Также благодаря своему основному метаболизму они подавляют проколлагеназу проMMP-1 и простромелизин проMMP-3 [67].

Лекарственные взаимодействия

Достаточно часто НПВС назначаются пациентам, которые принимают другие лекарственные средства, и при этом возникает необходимость учитывать возможность их взаимодействия друг с другом. Так, НПВС могут усиливать действие непрямых антикоагулянтов, пероральных противодиабетических средств. В то же время они ослабляют эффекты гипотензивных средств, повышают токсичность антибиотиков-аминогликозидов, дигоксина и других лекарственных средств, что имеет существенное клиническое значение. Практические рекомендации на этот счет приведены в табл. 4.

Мы должны избегать одновременного назначения НПВС и диуретиков из-за ослабления диуретического эффекта с одной стороны, и с другой – из-за риска развития почечной недостаточности, о чем уже было сказано выше. Наиболее опасной является комбинация индометацина с триамтереном.



Многие препараты, которые назначаются одновременно с НПВС, в свою очередь, могут влиять на их фармакокинетику и фармакодинамику [69]:

- алюминийсодержащие антациды – альмагель, маалокс и другие, холестирамин – ослабляют всасывание НПВС в желудочно-кишечном тракте. Поэтому одновременное назначение таких антацидов требует увеличения дозы НПВС, а между приемами холестирамина и НПВС необходимы временные интервалы не менее 4 часов;
- натрия бикарбонат усиливает всасывание НПВС в ЖКТ;
- глюкокортикоиды и медленно действующие базовые противовоспалительные средства (препараты золота, аминохинолины) усиливают противовоспалительное действие НПВС;
- наркотические анальгетики, анксиолитики и седативные средства усиливают обезболивающий эффект НПВС.

Таблица 4
Влияние НПВС на эффекты других лекарственных средств [69]

Лекарственное средство	НПВС	Действие	Рекомендации
Фармакокинетическое взаимодействие			
Непрямые антикоагулянты	Фенилбутазон Оксифенбутазон Все, особенно ацетилсалициловая кислота	Замедление метаболизма в печени, усиление антикоагулянтного эффекта. Вытеснение из связей с белками плазмы, усиление антикоагулянтного эффекта	Избегать назначения этих НПВС, если возможно, или проводить строгий контроль
Пероральные гипогликемические средства (производные сульфонилмочевины)	Фенилбутазон Оксифенбутазон Все, особенно ацетилсалициловая кислота	Замедление метаболизма в печени, усиление гипогликемического эффекта. Вытеснение из связей с белками плазмы, усиление гипогликемического эффекта	Избегать назначения этих НПВС, если возможно, или проводить строгий контроль уровня сахара крови
Дигоксин	Все НПВС	Замедление почечной экскреции дигоксина при нарушении функции почек (особенно у детей младшего возраста и пожилых людей), повышение его концентрации в крови, повышение токсичности. При нормальной функции почек взаимодействие наименее вероятно	Избегать назначения этих НПВС, если возможно, или проводить строгий контроль клиренса креатинина и концентрации дигоксина в крови
Антибиотики-аминогликозиды	Все НПВС	Торможение почечной экскреции аминогликозидов, повышение их концентрации в крови	Строгий контроль концентрации аминогликозидов в крови

Окончание таблицы 4

Лекарственное средство	НПВС	Действие	Рекомендации
Метотрексат (высокие «ревматологические» дозы)	Все НПВС	Торможение почечной экскреции метотрексата, повышение его концентрации в крови и токсичности (взаимодействия с «ревматологической» дозой метотрексата не наблюдается)	Одновременное назначение противопоказано. Возможно использование НПВС в промежутках между курсами химиотерапии
Препараты лития	Все НПВС (в меньшей мере АСК и сулиндак)	Торможение почечной экскреции лития, повышение его концентрации в крови и токсичности	Использовать АСК или сулиндак, если необходимо назначение НПВС. Строгий контроль концентрации лития в крови
Фенитоин	Фенилбутазон Оксифенбутазон	Торможение метаболизма, повышение концентрации в крови и токсичности	Избегать назначения этих НПВС, если возможно, или проводить строгий контроль концентрации фенитоина в крови
Фармакодинамическое взаимодействие			
Гипотензивные средства β-блокаторы Диуретики Ингибиторы АПФ	В большей степени индометацин, фенилбутазон, в наименьшей – сулиндак	Ослабление гипотензивного действия за счет торможения синтеза ПГ в почках (задержка натрия и воды) и сосудах (вазоконстрикция)	Использовать сулиндак и по возможности избегать других НПВС при артериальной гипертензии. Строгий контроль артериального давления. Возможно, усилить гипотензивную терапию
Диуретики	В наибольшей степени индометацин, фенилбутазон, в наименьшей – сулиндак	Ослабление диуретического и натрийуретического действия, ухудшение состояния при СН	Избегать НПВС (кроме сулиндака) при СН, строго контролировать состояние пациента
Непрямые антикоагулянты	Все НПВС	Повышение риска желудочно-кишечных кровотечений вследствие повреждения слизистой оболочки и торможения агрегации тромбоцитов	Избегать НПВС, при возможности
Комбинации повышенного риска			
Диуретики	Все (в меньшей степени сулиндак)	Повышенный риск почечной недостаточности	Комбинация противопоказана
Триамтерен	Индометацин	Высокий риск развития острой почечной недостаточности	Комбинация противопоказана
Все калийсберегающие	Все НПВС	Высокий риск гиперкалиемии	Избегать таких комбинаций или строго контролировать уровень калия в плазме



Table 4
The effect of NSAIDs on the effects of other drugs [69]

Drug	NSAIDs	Effect	Recommendations
Pharmacokinetic interaction			
Indirect anticoagulants	Phenylbutazone Oxyphenbutazone Everything, especially acetylsalicylic acid	Slowing down the metabolism in the liver, increasing the anticoagulant effect. Displacement from bonds with plasma proteins, enhancement of the anticoagulant effect	Avoid prescribing these NSAIDs if possible or monitor closely
Oral hypoglycemic agents (sulfonylurea derivatives)	Phenylbutazone Oxyphenbutazone Everything, especially acetylsalicylic acid	Slowdown of metabolism in the liver, increased hypoglycemic effect. Displacement from bonds with plasma proteins, increased hypoglycemic effect	Avoid prescribing these NSAIDs, if possible, or keeping blood sugar tightly controlled
Digoxin	All NSAIDs	Slowing down the renal excretion of digoxin with impaired renal function (especially in young children and the elderly), increasing its concentration in the blood, increasing toxicity. Interaction is least likely with normal renal function	Avoid prescribing these NSAIDs, if possible, or closely monitor creatinine clearance and blood digoxin concentration
Antibiotics-aminoglycosides	All NSAIDs	Inhibition of renal excretion of aminoglycosides, increasing their concentration in the blood	Strict control of the concentration of aminoglycosides in the blood
Methotrexate (high «non-rheumatologic» doses)	All NSAIDs	Inhibition of renal excretion of methotrexate, increase of its concentration in the blood and toxicity (no interaction with the «rheumatologic» dose of methotrexate is observed)	Simultaneous administration is contraindicated. It is possible to use NSAIDs in the intervals between chemotherapy courses
Lithium preparations	All NSAIDs (to a lesser extent ASA and sulindac)	Inhibition of renal excretion of lithium, increase of its concentration in the blood and toxicity	Use ASA or sulindac if NSAIDs are needed. Strict control of blood lithium concentration
Phenytoin	Phenylbutazone Oxyphenbutazone	Inhibition of metabolism, increased blood concentration and toxicity	Avoid prescribing these NSAIDs, if possible, or closely monitor blood phenytoin levels
Pharmacodynamic interaction			
Antihypertensive drugs β-blockers Diuretics ACE inhibitors	Especially indomethacin, phenylbutazone, to a lesser extent - sulindac	Weakening of the hypotensive effect due to inhibition of the synthesis of PG in the kidneys (sodium and water retention) and vessels (vasoconstriction)	Use sulindac and, if possible, avoid other NSAIDs for hypertension. Strict blood pressure control. Possibly intensify antihypertensive therapy
Diuretics	Indomethacin, phenylbutazone especially, to a lesser extent – sulindac	Weakening of diuretic and natriuretic action, worsening of the condition in heart failure	Avoid NSAIDs (other than sulindac) in heart failure, strictly monitor the patient's condition
Indirect anticoagulants	All NSAIDs	Increased risk of gastrointestinal bleeding due to mucosal damage and inhibition of platelet aggregation	Avoid NSAIDs if possible
High risk combinations			
Diuretics	Everything (to a lesser extent sulindac)	Increased risk of kidney failure	The combination is contraindicated
Triamteren	Indomethacin	High risk of developing acute renal failure	The combination is contraindicated
All potassium-sparing	All NSAIDs	High risk of hyperkalemia	Avoid such combinations or strictly control plasma potassium levels

Даже однократное введение неселективного НПВС пациентам с ХСН, ФК III–IV может приводить к развитию рефрактерности к ингибиторам АПФ [104].

Фармакогенетика

С развитием фармакогенетики были открыты гены, отвечающие за формирование разнообразных физиологических ответов на НПВС.

Полиморфизм генов обуславливает синтез ферментов с измененной активностью, что может влиять на фармакокинетику или фармакодинамику препарата, изменяя эффективность и профиль токсичности. Такие «генетические особенности» могут определять до 50% всех атипичных фармакологических ответов – от полной неэффективности лекарственных средств к появлению нежелательных реакций [105–107]. Генетические полиморфизмы влияют на все этапы фармакокинетики и фармакодинамики препаратов – абсорбции в ЖКТ, метаболизма различными ферментами, элиминации мембранными транспортерами, взаимодействия с фармакологическими мишенями.

Исследования последних лет показывают наиболее значимые связи полиморфизма гена CYP2C9, кодирующего основной фермент биотрансформации НПВС в печени [108, 109]. Показано, что полиморфизм гена CYP2C9 может влиять на фармакокинетику таких НПВС, как диклофенак, ибупрофен, лорноксикам, мефенаминовая кислота, пироксикам, целекоксиб и др. Кроме того, для метаболизма диклофенака, ибупрофена, теноксикама, целекоксиба имеет значение изоформа CYP2C8 (табл. 5). В исследованиях у носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 отмечались более высокие значения максимальной концентрации в плазме крови и площади под фармакокинетической кривой (AUC), замедление скорости метаболизма и снижение клиренса препарата по сравнению с лицами, которые имели генотип CYP2C9*1/*1 [110]. Клиническими последствиями подобного воздействия может быть развитие НПВС-гастропатий. Наиболее клинически значимые изменения фармакокинетики для носителей CYP2C9*3 обнаружены для целекоксиба и флурбипрофена, из-за чего FDA внесла дополнения в инструкции этих препаратов с рекомендациями к снижению их доз в случаях повышенного риска [71, 74].

Глюкуронизация – это процесс добавления глюкуроновой кислоты к полярным молекулам с целью облегчения последующей их экскреции, является важным путем метаболизма II фазы для таких НПВС,

Таблица 5
Влияние генетического полиморфизма CYP2C9 на фармакокинетику НПВС [71–74]

Лекарственное средство	CYP2C9*2	CYP2C9*3
Целекоксиб	Не влияет	Значительно снижает клиренс (на 32% для гетерозигот и на 76% для гомозигот)
Диклофенак	Не влияет	Незначительно снижает клиренс (на 5–15%)
Ибупрофен	Незначительно снижает клиренс (на 4–16%) CYP2C8*2,*4 снижает клиренс	Значительно снижает клиренс (на 35% для гетерозигот, на 83% для гомозигот) и для CYP2C8*3
Флурбипрофен	Не влияет	Значительно снижает клиренс (на 50%)
Лорноксикам	Нет данных	Значительно снижает клиренс (на 40%)
Пироксикам	Значительно снижает клиренс (на 65%)	Значительно снижает клиренс (на 65%)
Теноксикам	Значительно снижает клиренс (на 30%)	Значительно снижает клиренс (на 45%)
Напроксен	Нет данных	Не влияет



Table 5
The effect of CYP2C9 genetic polymorphism on the pharmacokinetics of NSAIDs [71–74]

Drug	CYP2C9*2	CYP2C9*3
Celecoxib	Does not affect	Significantly reduces clearance (32% for heterozygotes and 76% for homozygotes)
Diclofenac	Does not affect	Slightly reduces clearance (by 5–15%)
Ibuprofen	Slightly reduces clearance (by 4–16%) CYP2C8 * 2, * 4 reduces clearance	Significantly reduces clearance (35% for heterozygotes, 83% for homozygotes) and for CYP2C8 * 3
Flurbiprofen	Does not affect	Significantly reduces clearance (by 50%)
Lornoxicam	There is no data	Significantly reduces clearance (by 40%)
Piroxicam	Significantly reduces clearance (by 65%)	Significantly reduces clearance (by 65%)
Tenoxicam	Significantly reduces clearance (by 30%)	Significantly reduces clearance (by 45%)
Naproxen	There is no data	Does not affect

как ибупрофен, диклофенак, этодолак, индометацин, целекоксиб и другие, а для АСК, кетопрофена, напроксена, сулиндака этот путь метаболизма является главным [72, 74]. Глюкуронизация происходит с помощью фермента уридин-дифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT), имеющей большое количество аллельных вариантов [74, 75]. Исследования фармакокинетики и фармакодинамики НПВС при различных аллельных вариантах UGT не выявили ассоциации между генотипом и осложнениями со стороны ЖКТ [71, 76], но была обнаружена ассоциация между аллелями UGT2B7 и развитием гепатотоксичности диклофенака. Такую же ассоциацию продемонстрировали CYP2C8, которая описана выше, и ABCC2, кодирующая транспортер MRP2, способствующий экскреции реактивного метаболита диклофенака с желчью [77].

Рассматривая фармакогенетику НПВС логично было бы предположить корреляцию между генетическими вариациями фармакологических мишеней НПВС – ЦОГ-1 (PTGS1) и ЦОГ-2 (PTGS2) и биохимическими ответами на НПВС. Результатами многих исследований не было доказано влияния аллелей на токсичность со стороны ЖКТ. Когортное исследование Recurrence and Inflammation in the Acute Coronary Syndromes Study показало роль аллелей PTGS1 (rs10303135 и rs12353214) в развитии кардиотоксичности селективных ЦОГ-2 НПВС (рофекоксиб, целекоксиб) [78].

Другие исследования показали протективную роль аллельных вариантов: носители PTGS1 rs3842787 и PTGS2 rs20417 имеют значительное снижение риска развития колоректального рака на фоне приема НПВС [79].

В некоторых исследованиях доказывается изменение анальгетического ответа при экспрессии аллельных генов, кодирующих ферменты ЦОГ-1 (для ибупрофена) и ЦОГ-2 (для рофекоксиба) [80].

Другие возможные причины variability эффектов НПВС

Все больше данных поступает о том, что человеческая микробиота – целая община бактерий, вирусов, архибактерий, грибов и других микроорганизмов, которые могут влиять не только на состояние здоровья или болезни, но и на ответ на медикаменты [80].

Микробиота может вносить свой вклад в развитие воспалительного компонента боли через взаимодействие с иммунной системой [81], продукцию иммуномодулирующих метаболитов [82] или через прямую

активацию ноцицепторов [83]. Исследования, изучающие ось «кишечник – мозг», показали, что микробиота может модулировать когнитивные и эмоциональные процессы, включая в том числе и восприятие боли [84–86]. Микробиота может влиять на фармакокинетику НПВС, деконъюгируя глюкуроноированные метаболиты, облегчая кишечно-печеночную циркуляцию [83].

Исследования *in vitro* показывают изменение активности НПВС при контакте с неструктурными жирными кислотами [87–89].

Анальгетические эффекты НПВС могут быть изменены взаимодействием с другими липидными медиаторными путями. Ингибируя циклооксигеназный путь, лечение НПВС приводит к метаболизму арахидоновой кислоты по липоксигеназному пути, или цитохромному (P450) – CYP. На моделях воспалительной боли лечение НПВС повышает уровни CYP-дериватных эйкозаноидов, эпоксиэйкозатриеновых кислот (EET) и дигидроксиэйкозатриеновых кислот (DHET) [90]. EET демонстрируют потенциальные противовоспалительные [91] и обезболивающие [92] свойства, метаболизируются растворимой эпоксидгидролазой (sEH) до менее активной DHET. Поэтому одновременное назначение НПВС и sEH-ингибиторов обнаруживает дополнительные анальгетические эффекты на моделях воспалительной боли [90].

НПВС также повышают уровни эндоканнабиноидов, которые метаболизируются ЦОГ-2 [93], поэтому их анальгетический эффект частично реализуется через эндоканнабиноидную стимуляцию. Омега-3 жирные кислоты и их эпоксидные метаболиты также показывают противовоспалительный и обезболивающий эффекты [94, 95]. Дополнительные исследования необходимы для оценки, насколько лечение НПВС влияет на другие метаболические липидные пути при болевых синдромах, а также насколько диетическое насыщение омега-3 жирными кислотами может влиять на анальгетический эффект НПВС.

Выводы и перспективы

Селективные и неселективные ингибиторы ЦОГ остаются наиболее эффективными лекарствами для лечения воспалительной боли, но их использование ассоциировано с нежелательными побочными эффектами.

Для уменьшения негативных явлений изучается возможность влияния на фармакокинетику и фармакодинамику НПВС различных факторов со стороны организма, особенностей заболевания, внешних факторов, а также изучаются свойства самих лекарственных средств.

Были предприняты попытки обхождения побочных эффектов путем модификации НПВС различных химических групп. Например, использование топикальных форм снижает системные концентрации препаратов, тем самым снижая риск побочных явлений; использование фиксированных комбинаций с другими препаратами, например, мизопростолом (синтетическим аналогом простагландина) или омега-прозолом (ИПП); создание неионизированных, или наноформ, которые быстро всасываются и снижают риск осложнений со стороны ЖКТ. Все эти методы показывают некоторые преимущества, но тем не менее настоящего прорыва в лечении воспалительной боли сделано не было. Проводятся разработки новых групп препаратов, так называемых НПВС



3-го поколения, среди которых двойные ЦОГ и 5-ЛОГ – ингибиторы, дополнительно подавляющие липоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, которая в повышенном количестве остается после блокады ЦОГ.

Перспективными сегодня считаются NO- или H₂S-высвобождающие препараты, однако они еще требуют дальнейших клинических исследований до их внедрения в клиническую практику.

Активный поиск новых антифлогистиков направлен на создание ингибиторов микросомальной простагландин-Е-синтетазы (mPGES-1) и агонистов EP-рецепторов, влияющих на низшие, конечные звенья ЦОГ-пути [92–100]. mPGES-синтетаза является ферментом, который отвечает за конечный этап синтеза ПГ E₂, который является важным медиатором боли и воспаления, а действие ПГ E₂ осуществляется путем связывания их с EP-рецепторами. Такие препараты теоретически были бы лучшей и безопасной альтернативой ингибиторам ЦОГ, показывая хороший противовоспалительный эффект и не вызывая присущие НПВС побочные эффекты. Но только тщательно разработанные клинические исследования прольют свет на их эффективность и профиль безопасности.

Еще одним перспективным направлением может стать создание искусственных аналогов резолвинов – мощных эндогенных регуляторов воспалительной реакции. Эти лекарства могут реализовать совсем другую концепцию – не гасить воспаление, а стимулировать его естественное завершение [101, 102]. Первый препарат этой группы уже проходит клиническую апробацию при синдроме «сухого глаза» [103].

Суммируя вышесказанное, до сих пор не сделано значительного прорыва в улучшении противовоспалительной терапии и разработке поколения более безопасных и высокоэффективных лекарств для подавления или модуляции воспаления и боли как адекватной альтернативы НПВС. Ближайшие 10 лет человечество еще будет широко использовать эту группу лекарственных средств, а следовательно, надо научиться использовать их рационально, в частности с наибольшей эффективностью при наименьших рисках побочных реакций.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Vane J.R. (2000) The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. *J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 51, no 4, pp. 573–86.
2. Conaghan P.G. (2012) A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatology international*, vol. 32, no 6, pp. 1491–502. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2263-6>
3. Bleumink G., Feenstra J., Sturkenboom M.C., Stricker B.H. (2003) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and heart failure. *Drugs*, vol. 63, no 6, pp. 525–534. doi:10.2165/00003495-200363060-00001
4. Poddubnyy D., Song I.H., Sieper J. (2009) A systematic comparison of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Rheumatol*, vol. 27, no 4, pp. S148–S151.
5. McCarberg B., Tenzer P. (2013) Complexities in the pharmacologic management of osteoarthritis pain. *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 29, no 5, pp. 539–48. Available at: <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.785391>
6. American Society of Hospital P, American Society of Health System P, Teton Data S, Stat!Ref/electronic medical I. AHFS drug information. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc; 2010.
7. Nishihara R., Lochhead P., Kuchiba A. (2013) Aspirin Use and Risk of Colorectal Cancer According to BRAF Mutation Status. *JAMA*, vol. 309, no 24, pp. 2563–71. doi:10.1001/jama.2013.6599
8. Cote S., Carmichael P., Verreault R. (2012) Nonsteroidal antiinflammatory drug use and the risk of cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: J Alzheimer Asso*, vol. 8, no 3, pp. 219–26.

9. Arvanitakis Z., Grodstein F., Bienias J. (2008) Relation of NSAIDs to incident AD, change in cognitive function, and AD pathology. *Neurology*, vol. 70, no 23 pp. 221–9.
10. Lajeunesse D., Massicotte F., Pelletier J., Martel-Pelletier J. (2003) Subchondral bone sclerosis in osteoarthritis: not just an innocent bystander. *Mod Rheumatol*, vol. 13, pp. 7–14.
11. Smyth E., Grosser T., Wang M. (2009) Prostanoids in health and disease. *J Lipid Res*, vol. 50, pp. 423–8.
12. Harirforoosh S., Jamali F. (2009) Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opinion on Drug Safety*, vol. 8, no 6, pp. 669–81.
13. Martel-Pelletier J., Pelletier J., Fahmi H. (2003) Cyclooxygenase-2 and prostaglandins in articular tissues. *Semin Arthritis Rheum*, vol. 33, pp. 155–67.
14. Barkin R., Buvanendran A. (2004) Focus on the COX-1 and COX-2 agents: renal events of nonsteroidal and anti-inflammatory drugs-NSAIDs. *Am J Ther*, vol. 11, pp. 124–9.
15. Ricciotti E., FitzGerald G. (2011) Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 31, no 5, pp. 986–1000. doi:10.1161/ATVBAHA.110.207449
16. Dong J., Jiang D., Wang Z. (2013) Intra-articular delivery of liposomal celecoxib-hyaluronate combination for the treatment of osteoarthritis in rabbit model. *Int J Pharm*, vol. 441, pp. 285–90.
17. Fukai A., Kamekura S., Chikazu D. et al. (2012) Lack of a chondroprotective effect of cyclooxygenase 2 inhibition in a surgically induced model of osteoarthritis in mice. *Arthritis Rheum*, vol. 64, pp. 198–203.
18. Roth S. (1996) NSAID gastropathy. A new understanding. *Arch Intern Med*, vol. 156, no 15, pp. 1623–8.
19. Roth S., Bennett R. (1987) Nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy. Recognition and response. *Arch Intern Med*, vol. 147, no 12, pp. 2093–100.
20. Roth S. (1986) Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. We started it – can we stop it? *Arch Intern Med*, vol. 146, no 10, pp. 1075–76.
21. Shostak N., Klymenko O. (2013) Nesteroidnye protivovospalitelnye preparaty – sovremennye aspekty eh primeneniya. *Clynicist*, vol. 3, pp. 53–61.
22. Panahifar A., Jaremko J., Tessier A. (2014) Development and reliability of a multi-modality scoring system for evaluation of disease progression in pre-clinical models of osteoarthritis: celecoxib may possess disease-modifying properties. *Osteoarthr. Cartil*, vol. 22, pp. 1639–50.
23. Cho H., Walker A., Williams J., Hasty K. (2015) Study of osteoarthritis treatment with antiinflammatory drugs: cyclooxygenase-2 inhibitor and steroids. *Biomed Res Int*, 595273.
24. Ou Y., Tan C., An H. (2012) The effects of NSAIDs on types I, II, and III collagen metabolism in a rat osteoarthritis model. *Rheumatol Int*, vol. 32, pp. 2401–5.
25. Jiang D., Zou J., Huang L. (2010) Efficacy of intra-articular injection of celecoxib in a rabbit model of osteoarthritis. *Int J Mol Sci*, vol. 11, no 10, pp. 4106–13. doi:10.3390/ijms11104106
26. Cryer B., Li C., Simon L.S. (2013) GI-REASONS: a novel 6-month, prospective, randomized, open-label, blinded endpoint (PROBE) trial. *Am J Gastroenterol*, vol. 108, no 3, pp. 392–400.
27. Hansen J., Hallas J., Lauritsen J., Bytzer P. (1996) Non-steroidal anti-inflammatory drugs and ulcer complications: a risk factor analysis for clinical decision-making. *Scand J Gastroenterol Suppl*, vol. 31, no 2, pp. 126–30.
28. Shostak N., Ryabkova A., Saveliev V., Malyarova L. (2003) Clinico-instrumentalnaya charakteristika zheludochno-kyshechnyh krovotecheniy, obuslovlennykh nesteroidnymi protivovospalitelnyimi preparatami. *Exper Clin Gastroenterol*, vol. 6, pp. 91–4.
29. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. (2012) Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV. *Florence Consensus Report*, vol. 6, no 15, pp. 646–64.
30. Bedouet L., Pascale F., Bonneau M., Laurent A. (2015) In vitro evaluation of S-(+)-ibuprofen as drug candidate for intra-articular drug delivery system. *Drug Dev Ind Pharm*, vol. 41, pp. 85–94.
31. Klinge S., Sawyer G. (2013) Effectiveness and safety of topical versus oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a comprehensive review. *Physic Sport Med*, vol. 41, no 2, pp. 64–74.
32. Brewer A., Pierchala L., Yanchick J. (2011) Gastrointestinal tolerability of diclofenac epolamine topical patch 1.3%: a pooled analysis of 14 clinical studies. *Postgrad Med*, vol. 123, no 4, pp. 168–76.
33. Jones P., Lamdin R. (2010) Oral cyclo-oxygenase 2 inhibitors versus other oral analgesics for acute soft tissue injury: systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Invest*, vol. 30, no 7, pp. 419–37.
34. Sostres C., Gargallo C., Arroyo M., Lanas A. (2010) Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, vol. 24, no 2, pp. 121–32.
35. Davies NM. (1999) Sustained release and enteric coated NSAIDs: are they really GI safe? *J Pharm Pharm Sci*, vol. 2, no 1, pp. 5–14.
36. Davies N., Jamali F. (1997) Influence of dosage form on the gastroenteropathy of flurbiprofen in the rat: evidence of shift in the toxicity site. *Pharm Res*, vol. 14, no 11, pp. 1597–600.
37. Khazaenina T., Jamali F. (2000) Evaluation of gastrointestinal toxicity of ibuprofen using surrogate markers in rats: effect of formulation and route of administration. *Clin Exp Rheumatol*, vol. 18, no 2, pp. 187–92.
38. Rainsford K. (2007) Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem*, vol. 42, pp. 3–27.
39. Combe B., Swergold G., McLay J. et al. (2009) Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatology*, vol. 48, no 4, pp. 425–32.
40. Alvarez-Soria M., Largo R., Santillana J. et al. (2006) Long term NSAID treatment inhibits COX-2 synthesis in the knee synovial membrane of patients with osteoarthritis: differential proinflammatory cytokine profile between celecoxib and aceclofenac. *Ann Rheum Dis*, vol. 65, pp. 998–1005.
41. MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch>.
42. Naumov A., Tkachova O., Khovosova N. (2019) K voprosu bezopasnosti nesteroidnykh protivovospalitelnykh preparatov u patsientov s serdечно-sosudistym riskom. *Terapevticheskyy Arkhiv*, vol. 1, pp. 108–13.
43. Elliot M., Antman AH. (2007) A scientific statements use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Circulation*, vol. 115, pp. 1634–42.
44. Lanas A., Tornero J., Zamorano J. (2010) Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study. *Ann Reum Dis*, vol. 69, no 8, pp. 1453–8.
45. Maillard M., Burnier M. (2006) Comparative cardiovascular safety of traditional NSAIDs. *Expert Opin Drug Saf*, vol. 5, pp. 83–94.
46. Gislason G., Rasmussen J., Abildstrom S. (2009) Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med*, vol. 169, no 2, pp. 141–9.
47. Karateev A., Nasonov E., Yachno N. (2015) Clinicheskiye rekomendatsii "Ratsionalnoye primeneniye NPVS v klinicheskoy praktike". *Sovremennaya Revmatologiya*, vol. 1, pp. 4–23.



48. Belknap S. (2002). Review: studies on the cardiovascular effects of selective COX-2 inhibitors show mixed results. *ACP journal club*, vol. 136, no 2, pp. 53.
49. Drug Safety Update, vol. 6, issue 11, June 2013: A2. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/diclofenac-new-contraindications-and-warnings>
50. Jamali F. (2007) Arthritis is associated with cardiovascular disease in the users of analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med*, vol. 167, no 21, pp. 2371–2.
51. Kleinert S., Krueger K. (2011) Cardiovascular comorbidity and its risk factors in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol*, vol. 70, no 6, pp. 464–72.
52. Mutru O., Laakso M., Isomaki H., Koota K. (1985) Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Br. Med. J.*, vol. 290 no 6484, pp. 1797–9.
53. Maradit-Kremers H., Nicola P., Crowson C. et al. (2005) Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*, vol. 52, no 3, pp. 722–32.
54. Mayo P., Skeith K., Russell A., Jamali F. (2000) Decreased dromotropic response to verapamil despite pronounced increased drug concentration in rheumatoid arthritis. *B J Clin Pharmacol*, vol. 50, no 6, pp. 605–13.
55. McGettigan P., Henry D. (2013) Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS medicine*, vol. 10, no 2:e1001388.
56. Zell J., Ziogas A., Bernstein L. (2009) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on mortality after colorectal cancer diagnosis. *Cancer*, vol. 115, no 24, pp. 5662–71.
57. Horbach S., Lopes R., da CGJC et al. (2011) Naproxen as prophylaxis against atrial fibrillation after cardiac surgery: the NAFARM randomized trial. *Am J Med*, vol. 124, no 11, pp. 1036–42.
58. Laufer S. (2004) Osteoarthritis therapy – are there still unmet needs? *Rheumatology (Oxford)*, vol. 43, Suppl 1, pp. i9–i15. doi:10.1093/rheumatology/keh103
59. Fournier J., Sommet A., Durrieu G. et al. (2014) Drug interactions between antihypertensive drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a descriptive study using the French Pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*, vol. 28, no 2, pp. 230–5. doi:10.1111/fcp.12014
60. Brandt K., Slowman-Kovacs S. (1986) NSAIDs in treatment of osteoarthritis. *Clin Orthop*, vol. 213, pp. 86–91.
61. Palmoski M., Brandt K. (1985) Proteoglycan depletion, rather than fibrillation determines the effect of salicylate and indomethacin on osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum*, vol. 28, pp. 407.
62. Nasonova V., Nasonov E. (2010) Ratsionalnaya farmakoterapiya revmaticheskikh zabolevaniy. M.: Compendium. 448 pp. (in Russian)
63. Dougados M. (1996) Recommendations for the registration of drug used in the treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, vol. 55, pp. 552–7. doi:10.1136/ard.55.8.552
64. Aceclofenac. Almirall Prodespharma S.A. Barcelona, 2003. 120 p.
65. Murherjee P., Rachita C., Aisen P., Pasetin G. (2001) Non-steroidal anti-inflammatory drugs protect against chondrocyte apoptotic death. *Clin Exp Rheumatol*, vol. 19, suppl. 22, pp. 7–11.
66. Ward D., Veys E., Bowdler J., Roma J. (1995) Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol*, vol. 14, pp. 656–62.
67. Huskisson E., Irani M., Murray F. (2000) A large prospective open-label, multicentre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur J Rheumatol Inflamm*, vol. 7, pp. 1–7.
68. Badokin V. (2013) Vliyaniye NPVS na metabolism sustavnogo chryashcha. *RMZh*, vol. 37, p. 1657. (in Russian)
69. Stranchunskiy L., Kozlov S. (2008) Nesteroidnyye protivovospalitelnyye sredstva: metodicheskoye posobiye. 54 pp. (in Russian)
70. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels. <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/>
71. Rollason V., Samer C., Daali Y., Desmeules J. (2014) Prediction by Pharmacogenetics of Safety and Efficacy of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review. *Curr. Drug Metab*, vol. 15, pp. 326–43.
72. Agúndez J., García-Martín E., Martínez C. (2009) Genetically based impairment in CYP2C8- and CYP2C9-dependent NSAID metabolism as a risk factor for gastrointestinal bleeding: is a combination of pharmacogenomics and metabolomics required to improve personalized medicine? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, vol. 5, no 6, pp. 607–20.
73. Wyatt J., Pettit W., Harirforoosh S. (2012) Pharmacogenetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacogenomics J*, vol. 12, pp. 462–7.
74. Leonova M., Alymova E. (2018) Farmakogenetika nesteroidnykh protivovospalitelnykh preparatov: sushestvuyushiy problem dlya klinicheskoy praktiki. *Meditsinskiy Soviet*, vol. 21, pp. 204–9.
75. Stingl J., Bartels H., Viviani R. (2014) Relevance of DP glucuronosyl-transferase polymorphisms for drug dosing: A quantitative systematic review. *Pharmacol. Ther.*, vol. 141, no 1, pp. 92–116.
76. van Oijen M., Koetsier M., Laheij R. (2009) Genetic polymorphisms in UDP-glucuronosyltransferase 1A6 are not associated with NSAIDs-related peptic ulcer haemorrhage. *Drug Metab. Lett*, vol. 3, no 3, pp. 199–204.
77. Daly A., Aithal G., Leathart J. (2007) Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABC22 genotypes. *Gastroenterology*, vol. 132, pp. 272–81.
78. St Germaine C., Bogaty P., Boyer L. et al. (2010) Genetic polymorphisms and the cardiovascular risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am. J. Cardiol*, vol. 105, no 12, pp. 1740–5.
79. Nagao M., Sato Y., Yamauchi A. (2013) A meta-analysis of PTGS1 and PTGS2 polymorphisms and NSAID intake on the risk of developing cancer. *PLoS ONE*, vol. 8, no 8, e71126.
80. Lee Y., Kim H., Wu T. (2006) Genetically mediated interindividual variation in analgesic responses to cyclooxygenase inhibitory drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 7, no 5, pp. 407–18.
81. Theken K. (2018) Variability in analgesic response to NSAIDs. *Prostag Oth Lipid M*, vol. 139, pp. 63–70.
82. Spanogiannopoulos P., Bess E., Carmody R., Turnbaugh P. (2016) The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism. *Nat. Rev. Microbiol*, vol. 14, no 5, pp. 273–87. doi:10.1038/nrmicro.2016.17
83. Amaral F., Sachs D., Costa V. et al. (2008) Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 105, no 6, pp. 2193–7. doi:10.1073/pnas.0711891105
84. Vieira A., Macia L., Galvão I. (2015) A Role for Gut Microbiota and the Metabolite-Sensing Receptor GPR43 in a Murine Model of Gout. *Arthritis & rheumatology*, vol. 67, no 6, pp. 1646–1656. doi:10.1002/art.39107
85. Chiu I., Heesters B., Ghasemlou N. et al. (2013) Bacteria activate sensory neurons that modulate pain and inflammation. *Nature*, vol. 5, no 501(7465), pp. 52–7. doi: 10.1038/nature12479.
86. Mayer E., Tillisch K., Gupta A. (2015) Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin. Invest*, vol. 125, no 3, pp. 926–38.

87. Dong L, Vecchio A, Sharma N. et al. (2011) Human cyclooxygenase-2 is a sequence homodimer that functions as a conformational heterodimer. *J Biol Chem*, vol. 286, no 21, 19035–19046. doi:10.1074/jbc.M111.231969
88. Zou H, Yuan C, Dong L. et al. (2012) Human cyclooxygenase-1 activity and its responses to COX inhibitors are allosterically regulated by nonsubstrate fatty acids. *J Lipid Res*, vol. 2, no 53(7), pp. 1336–47. doi:10.1194/jlr.M026856
89. Yuan C, Sidhu R, Kuklev D. et al. (2009) Cyclooxygenase Allosterism, Fatty Acid-mediated Cross-talk between Monomers of Cyclooxygenase Homodimers. *J Biol Chem*, vol. 284, no 15, pp.10046–55. doi:10.1074/jbc.M808634200
90. Schmelzer K, Inceoglu B, Kubala L. (2006) Enhancement of antinociception by coadministration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and soluble epoxide hydrolase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 103, no 37, pp.13646–51. doi:10.1073/pnas.0605908103
91. Schmelzer K, Kubala L, John W. Newman J. et al. (2005) Soluble epoxide hydrolase is a therapeutic target for acute inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 102, no 28, pp. 9772–7. doi: 10.1073/pnas.0503279102
92. Inceoglu B, Jinks S, Ulu A. (2008) Soluble epoxide hydrolase and epoxyeicosatrienoic acids modulate two distinct analgesic pathways. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 105, no 48, pp. 18901–6.
93. Maccarrone M, Bab I, Biró T. et al. (2015) Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci*, vol. 36, no 5, pp. 277–96. doi:10.1016/j.tips.2015.02.008.
94. Wagner K, Vito S, Inceoglu B, Hammock B. (2014) The role of long chain fatty acids and their epoxide metabolites in nociceptive signaling. *Prostag Oth Lipid M*, vol. 113–115, pp. 2–12. doi:10.1016/j.prostaglandins.2014.09.001.
95. Morisseau C, Inceoglu B, Schmelzer K. et al. (2010) Naturally occurring monoepoxides of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid are bioactive antihyperalgesic lipids. *J Lipid Res*, vol. 51, no 12, pp. 3481–90. doi:10.1194/jlr.M006007
96. Karateev A, Karateev D, Davydov O. (2017) Bol i vospaleniye. Chast 2. Analgeticheskiy potencial protivovospalitelnykh preparatov. *Nauch. – Pract. Revmatologiya*, vol. 55, no 1, pp. 58–67.
97. Iyer J, Srivastava P, Dev R. (2009) Prostaglandin E(2) synthase inhibition as a therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets*, vol. 13, no 7, pp. 849–65.
98. Mbalaviele G, Pauley A, Shaffer A. (2010) Distinction of microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) inhibition from cyclooxygenase-2 inhibition in cells using a novel, selective mPGES-1 inhibitor. *Biochem Pharmacol*, vol. 79, no 10, pp. 1445–54.
99. Ganesh T. (2014) Prostanoid receptor EP2 as a therapeutic target. *J Med Chem*, vol. 57, no 11, pp. 4454–65.
100. Sugita R, Kuwabara H, Kubota K. et al. (2016) Simultaneous inhibition of PGE2 and PGI2 signals is necessary to suppress hyperalgesia in rat inflammatory pain models. *Mediators Inflamm*, 19847840.
101. Headland S, Norling L. (2015) The resolution of inflammation: Principles and challenges. *Semin Immunol*, vol. 27, no 3, pp. 149–60.
102. Serhan C, Dall’I J, Colas R. et al. (2015) Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome. *Biochim Biophys Acta*, vol. 1851, no 4, pp. 397–413.
103. Cholkar K, Gilger B, Mitra A. (2016) Topical delivery of aqueous micellar resolvin E1 analog (RX-10045). *Int J Pharm*, vol. 498, no 1–2, pp. 326–34.
104. Dolzhenko M. (2011) Zastosovannya koksibov u klinichniy practytsi: za i protiv? *WebCardio.org* <http://www.webcardio.org/> (in Ukrainian)
105. Maslova I, Mykhailovska N., Slobodin T. Polymorphism CYP2C9 u hvoryh iz gostrym bolem u spiny ta yogo vpliv na efektyvnyst lykuvannya nesteroidnykh protyzapalnymy zasobamy. *Lviv Clinical Bulletin*, vol. 1, no 29, pp. 34–8.
106. Bochkov N. (2002) Clinicheskaya Genetica: uchebnik dlya vuzov. M: *Geotar-med*. 447 pp. (in Russian)
107. Evans W, McLeod H. (2003) Pharmacogenomics – Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. *N Engl J Med*, vol. 6, no 348, pp. 538–49.
108. Kukes V. (2006) Clinicheskaya farmakologiya. M: *Geotar-med*, pp. 154–67 (in Russian)
109. Shvarts G. (2008) Entsiklopedicheskiy slovar terminov farmakologiyi, farmakoterapiyi i farmatsiyi. M: *Litterra*, 576 pp. (in Russian)
110. Agúndez J, García-Martín E, Martínez C. (2009) Genetically based impairment in CYP2C8- and CYP2C9-dependent NSAID metabolism as a risk factor for gastrointestinal bleeding: is a combination of pharmacogenomics and metabolomics required to improve personalized medicine? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, vol. 5, no 6, pp. 607–20.

Поступила/Received: 05.09.2020

Контакты/Contacts: mykhailovska.natalia@gmail.com