



НИИ
ревматологии
РАМН

Подход к назначению НПВП: случайный выбор, концептуальный подход, экономическая целесообразность или собственный опыт?

К.м.н. М.С. ЕЛИСЕЕВ

Сегодня в Европе (включая и Россию) доля НПВП на рынке препаратов для лечения заболеваний костно-мышечной системы составляет более 50%. Однако побочные эффекты применения этих препаратов, зачастую жизнеугрожающие, служат частой причиной обращения пациентов к врачу. Результаты научных исследований и данные, полученные при анализе использования НПВП в клинической практике, не всегда однозначны. Для увеличения безопасности применения НПВП требуется разработка обоснованного подхода к выбору конкретного препарата для больного.

Прошло 10 лет от начала XXI века. За этот относительно небольшой период времени наши представления об основных принципах терапии ревматических заболеваний существенно изменились. Создание единых критериев оценки эффективности терапии, формулирование конкретных целей и задач лечения большинства ревматических заболеваний стало возможным как благодаря появлению целых классов новых лекарственных средств, так и большому числу исследований, посвя-

щенных изучению их эффективности и безопасности, что позволило разработать новые схемы лечения и расширить терапевтические возможности. Например, только в США проводится более 13 300 клинических исследований лекарственных препаратов в год [1]. Тем не менее этот очевидный прогресс почти не повлиял на практику применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В работе Н. Breivik и соавт. [2] был проведен анализ частоты использования различных

групп препаратов для лечения боли, основанный на телефонном анкетировании, проведенном в 15 странах Европы и Израиле. Оказалось, что ровно в половине случаев больные по назначению врача принимали именно НПВП (44% – неселективные препараты и 6% – селективные ингибиторы ЦОГ-2). Для сравнения, слабые опиоиды назначались в 23%, а парацетамол – в 18% случаев. Из опрошенных пациентов, которые предпочитают приобретать лекарственные препараты самостоятельно, НПВП выбирали уже 55% [2]. В России больные принимают НПВП примерно с той же частотой. Анализ рынка препаратов для лечения заболеваний костно-мышечной системы показал, что доля НПВП занимает более 50% его объема как в натуральном, так и в стоимостном выражении [3]. Иными словами, больные ревматическими заболеваниями в России принимают НПВП чаще, чем все остальные вместе взятые лекарственные средства, использу-



мые в ревматологической практике. При этом групповые побочные эффекты НПВП, зачастую представляющие угрозу жизни, едва ли не в половине случаев являются причинами обращений к врачу, связанных с приемом лекарственных препаратов [4]. Исследований, посвященных нежелательным эффектам НПВП в отношении ЖКТ, довольно много, и результаты большинства из них позволяют сделать вывод о преимуществах ЦОГ-2-селективных препаратов (эторикокиб, цефекокиб, нимесулид, мелоксикам), однако некоторые вопросы безопасности НПВП по-прежнему практически не изучены. Например, влияние этих препаратов на риск развития кардиоваскулярных осложнений, анафилактических реакций, проблемы гепатотоксичности стало широко обсуждаться только в последнее десятилетие.

Независимо от особенностей фармакодинамики сравнительная эффективность НПВП в адекватных дозах при длительном применении, как правило, сопоставима, и на сегодняшний день нет данных, позволяющих считать, что какой-либо препарат в этом отношении лучше остальных. В связи с этим вопросам сравнительной безопасности НПВП уделяется намного большее внимание. Выходят десятки статей, обновляются обзоры The Cochrane Collaboration, распространяются рекомендации и пресс-релизы Европейского агентства по оценке лекарственных препаратов (European Medicines Evaluation Agency, EMEA) и Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration, FDA), посвященные безопасности НПВП. В 2009 г. клинические рекомендации по применению НПВП были выпущены Ассоциацией ревматологов России. Тем не менее, несмотря на наличие значительной доказательной базы, до сих пор выбор препарата для конкретного больного часто носит случайный характер. Это объясняется не только низким уровнем подготовки врача,

но и противоречиями, с которыми приходится сталкиваться при чтении медицинской литературы, посвященной данной проблеме.

К сожалению, наших знаний пока недостаточно для разработки обоснованного подхода к выбору конкретного НПВП. Простое перечисление частоты тех или иных побочных эффектов или их рисков не всегда позволяет категорично судить о реальной безопасности препарата. В этом отношении очень показательны результаты недавно опубликованного обзора, посвященного сравнительной кардиологической безопасности отдельных НПВП [5]. В метаанализ были включены около 30 крупнейших проспективных исследований с максимальной частотой изучаемых событий, и на сегодняшний день эта работа могла стать определяющей для оценки возможных рисков сердечно-сосудистых осложнений при приеме НПВП. Однако результаты исследования были довольно неожиданными. Наименьший риск развития инфаркта миокарда был выявлен для эторикокиба, то есть вероятность развития этого события при приеме препарата, который рассматривается как потенциально опасный в отношении кардиоваскулярных осложнений, оказалась меньше, чем при приеме плацебо и напроксена (последний предлагается экспертами для безальтернативного использования у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений в случае низкого риска осложнений со стороны ЖКТ) [6]. Сравнительный анализ рисков инсультов показал, что вероятность этого события при приеме рофекокиба, который несколько лет назад был изъят с рынка из-за высокого риска кардиотоксичности, была ниже, чем при приеме напроксена. Наконец, тот же рофекокиб в отношении риска смерти, обусловленной сердечно-сосудистыми катастрофами, по данным исследования, был более безопасным, чем все остальные НПВП (за исключением напроксена). Так, риск смерти при приеме рофекокиба

Независимо от особенностей фармакодинамики сравнительная эффективность НПВП в адекватных дозах при длительном применении, как правило, сопоставима, и на сегодняшний день нет данных, позволяющих считать, что какой-либо препарат в этом отношении лучше остальных.

был в 1,3 раза меньше по сравнению с цефекокибом, в 1,5 раза – с ибупрофеном и в 2,5 (!) раза – с диклофенаком.

Недостаточно изучены риски, связанные с кожными и анафилактическими реакциями при приеме отдельных НПВП. Недавно проведенное многоцентровое исследование показало, что большинство случаев развития аллергических реакций при приеме НПВП обусловлено применением ибупрофена (20%), пиразолона (19%), ацетилсалициловой кислоты (16%) и диклофенака (12%) (за исключением пиразолона, перечисленные НПВП входят в топ-5 наиболее часто назначаемых препаратов данной группы в России); тогда как другие НПВП, в том числе коксибы и препараты с преимущественным ингибированием ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам), вызывают подобные осложнения гораздо реже [7].

Что касается клинической эффективности, то в рекомендациях многих экспертных комитетов в качестве препарата первой линии терапии, например, при ОА указывается ацетаминофен (парацетамол). В клинической практике этот препарат, как и опиоиды, действительно, назначается не так уж редко [2]. При этом известно, что анальгетическое действие парацетамола уступает таковому для НПВП [8]. Более того, метаанализ 2010 г. демонстрирует, что величина эффекта в соответствии с классификацией Козна не соответствует даже «малому эффекту» и составляет лишь 0,14 (95% ДИ 0,05–0,22) (эффект принято считать «малым» при



значении коэффициента в пределах 0,2–0,3). При исключении из анализа исследований, не удовлетворяющих самым строгим требованиям к их проведению, величина эффекта ацетаминофена снижается до статистически незначимой (0,10; 95% ДИ 0,0–0,23). Отсутствует какой-либо эффект при применении препарата также в отношении функциональной активности (величина эффекта – 0,09; 95% ДИ -0,03–0,22) и скованности (величина эффекта – 0,16; 95% ДИ -0,05–0,47) у больных ОА [9]. Кроме того, результаты исследования ставят под сомнение безопасность ацетаминофена в отношении ЖКТ: при применении препарата в дозе 3 г/сут независимый относительный риск госпитализаций, обусловленный перфорацией или язвенным кровотечением, равен 1,20 (95% ДИ 1,03–1,40), то есть значительно отличается от единицы. Наконец, требуют объяснения данные о безопасности препарата в отношении риска развития тяжелых поражений печени. В настоящее время прием ацетаминофена занимает первое место среди причин острой печеночной недостаточности, связанных с применением лекарственных препаратов в США и ряде других стран мира [10–13]. Так, в Великобритании почти каждый второй случай передозировки лекарственных препаратов связан именно с приемом ацетаминофена, ежегодно регистрируется 100–200 случаев смертельных исходов от вызываемых им осложнений [12]. Американское гериатрическое общество рекомендует сокращение максимальной дозы ацетаминофена на 50–75% у больных, злоупотребляющих алкоголем, и при наличии печеночной недостаточности [14].

В отличие от ацетаминофена, гепатотоксический эффект которого в большинстве случаев дозозависим, тяжелые поражения печени при приеме НПВП неспецифичны и довольно редки [15, 16]. При этом риск развития подобных осложнений, связанных с НПВП, при ОА почти в 11 раз ниже, чем при РА [17].

Значительно большее внимание в настоящее время уделяют гепатотоксичности нимесулида, хотя исходно он не рассматривался как препарат с высоким общим риском поражения печени [18]. По данным одного из крупнейших сравнительных исследований гепатотоксичности различных НПВП оказалось, что риск развития побочных эффектов со стороны гепатобилиарной системы при приеме нимесулида в 1,9 раза выше, чем у всех остальных НПВП, но в то же время ниже, чем у диклофенака, ибупрофена и кеторолака [19]. Анализ, проведенный в 2004 г. под эгидой ЕМЕА, не опроверг этих данных [20]. В то же время в некоторых исследованиях риск тяжелых поражений печени, связанных с приемом нимесулида, был выше, чем при приеме других НПВП, что послужило основанием для ограничения использования препарата [21, 22]. Нимесулид рекомендовалось использовать в качестве второй линии терапии, ограничив максимальную длительность его приема 15 днями.

М. Venegoni и соавт. в соответствии с принятым ЕМЕА в 2007 г. решением о лимитировании применения нимесулида с целью снижения рисков гепатотоксичности провели исследование, направленное на изучение эффективности этих мер в Италии [23]. Поразительно, но оказалось, что при более чем двукратном сокращении потребления нимесулида в период с 2006 по 2009 г. (даже при этом нимесулид оставался самым широко используемым НПВП в этой стране) число зарегистрированных случаев повреждений печени почти не изменилось. Математическое моделирование показало, что принятые меры способствовали предотвращению всего 79 подобных случаев (с 673 до 594 случаев), и это снижение коррелировало с общим уменьшением суммарного применения НПВП (на 8% в 2009 г. в сравнении с 2006 г.). За три года наблюдений не было зарегистрировано ни одного случая смерти, связанного с развитием гепатопатии, ни в одном слу-

чае не потребовалось проведения трансплантации печени. И в то же время было продемонстрировано колоссальное увеличение числа госпитализаций, связанных с развитием ЖК-кровотечений (на 859 случаев), то есть предотвращение одного случая повреждения печени соответствовало 11 новым случаям ЖК-кровотечений. В период с 2001 по 2007 г. в Италии было зарегистрировано только три случая успешной трансплантации печени, связанной с применением нимесулида [24]. При этом риск ЖК-кровотечений, летальность при которых составляет 5%, после ограничения использования нимесулида увеличился [25]. Наконец, частота развития гепатопатий при приеме 5 из 9 других препаратов, включенных в анализ, была выше, чем у нимесулида; более высокая частота повреждения печени по сравнению с нимесулидом регистрировалась при приеме 4 из 8 препаратов, в том числе ибупрофена и кеторолака. В этом отношении принципиально важно, что ибупрофен и кеторолак разделяют первое место по объему продаж в РФ, уверенно опережая диклофенак; профиль безопасности этих препаратов, даже не принимая во внимание риски поражения печени, довольно высок [26].

Не идеален в этом отношении и диклофенак, гастро- и кардиотоксичность которого также довольно высоки, а гепатотоксичность препарата может приводить к развитию жизнеугрожающих состояний [27–30]. По данным анализа базы данных, включавшей 1 636 792 больных, диклофенак оказался единственным из всех НПВП с высоким значением отношения шансов развития патологии печени (4,1 (95% ДИ 1,9–8,8)), которое в несколько раз превышало таковые у всех остальных НПВП и было сопоставимо с ацетаминофеном и опиоидами [31]. Рекомендации FDA в отношении уменьшения риска гепатотоксичности диклофенака, появившиеся совсем недавно, сводятся к сокращению дозировок препарата (желательно

Найз®



**Нестероидный противовоспалительный
препарат нового поколения
(селективный ингибитор ЦОГ-2)**



упаковок препарата с 2002 года

**Доверие,
основанное на опыте**



* **Данные продаж бренда Найз за период
1 квартал 2002 – 1 квартал 2009. Количество указано в упаковках.**

Источник: ЦМИ «Фармэксперт» – Мониторинг розничных продаж ЛС в России



Объем продаж только Найза (Dr. Reddy's), наиболее популярного в нашей стране препарата нимесулида, соответствует 2/3 продаж всех препаратов диклофенака (более 80 зарегистрированных наименований).

использовать минимальные дозы) и продолжительности курса терапии (следует помнить, что наиболее тяжелые осложнения, приводящие к повреждению печени, развиваются чаще всего в течение первых 4–8 недель терапии), а также контролю уровня трансаминаз в период лечения [32]. Иными словами, они почти полностью совпадают с рекомендациями по применению НПВП при ОА.

Еще одним препаратом, по данным исследования, при применении которого зарегистрированы тяжелые случаи гепатотоксичности, был напроксен, но частота этих случаев была невелика.

Характерно, что четвертое место в списке наиболее популярных у нас в стране препаратов (по объему продаж), несмотря на ограничение применения, занимает как раз нимесулид. Объем продаж только Найза (Dr. Reddy's), наиболее популярного в нашей стране препарата нимесулида, соответствует 2/3 продаж всех препаратов диклофенака (более 80 зарегистрированных наименований) [26].

Конечно, выбор конкретного препарата конкретным больным может быть случаен. Однако не вызывает сомнений, что в случае неэффективности препарата больные будут отказываться от его дальнейшего приема и это не может не отразиться на популярности лекарственного средства, и ни низкая стоимость, ни убеждения лечащего врача не изменят негативного к нему отношения. Вот показательный пример. Известно, что выраженность боли при остром приступе подагры

характеризует ее как наиболее сильную для всех ревматических заболеваний, и в безразличии при выборе препарата для купирования боли таких больных заподозрить трудно. Если даже предположить, что большая (в сравнении с максимально допустимой дозой диклофенака) эффективность таблетированных форм нимесулида (Найз 200 мг/сут) при терапии острого приступа подагры [33] не может существенно повлиять на выбор больным НПВП при последующих приступах артрита, это опровергают данные другого исследования, демонстрирующего, что приверженность к терапии нимесулидом больных подагрой больше, чем к другим НПВП [34].

В сравнении с другими НПВП нимесулид в два раза реже вызывает серьезные осложнения со стороны ЖКТ, чем другие НПВП, в том числе желудочно-кишечные кровотечения. Исследования, проведенные в нашей стране, не показали и какого-либо риска развития гепатотоксичности препарата.

Наконец, имеет ли выбор препарата значение для здравоохранения в государственных масштабах (следует помнить и то, что бремя затрат ложится в итоге не столько на государство, сколько на самого больного)? Конечно, то или иное нежелательное явление может возникнуть при применении любого НПВП, и при сопоставимой эффективности прием недорогого препарата (например, диклофенака), хотя бы коротким курсом, может быть экономически выгоднее, чем прием нимесулида. Это предположение сомнительно. Сравнение прямых затрат при лечении больных ОА показало, что даже двухнедельный прием нимесулида в дозе 200 мг в сутки намного выгоднее, чем такой же по продолжительности прием диклофенака натрия 150 мг в сутки, и может приводить к экономии

десятков миллионов евро в тех странах Европы, где нимесулид входит в число наиболее часто используемых НПВП при лечении ОА [35]. Авторы статьи объясняли это прежде всего меньшими косвенными экономическими потерями, связанными с терапией нежелательных явлений, возникающих при применении препарата (в сравнении с диклофенаком), продемонстрировав тем самым большую безопасность нимесулида. Действительно, в сравнении с другими НПВП нимесулид в два раза реже вызывает серьезные осложнения со стороны ЖКТ, чем другие НПВП, в том числе желудочно-кишечные кровотечения [36, 37]. Наконец, проведенные в нашей

стране исследования не показали и какого-либо риска развития гепатотоксичности препарата [38, 39].

В этой связи нельзя не признать максимально взвешенной и обоснованной позицию Ассоциации ревматологов России, не выявившей достаточных оснований для ограничения использования нимесулида при лечении ревматических заболеваний в России, отражая объективную оценку имеющихся данных об эффективности и безопасности препарата [40].

Остается надеяться, что нивелирование имеющихся несоответствий между некоторыми результатами научных исследований, данными, полученными при анализе использования НПВП в клинической практике, мнениями экспертов поможет решить задачу увеличения безопасности НПВП. ☺



Литература

8. Ярыгин Н.В., Крестинина Е.В., Малухов З.Х. и др. Диагностика, лечение и профилактика развития дегенеративных изменений тазобедренного сустава у взрослых, перенесших в детстве врожденный вывих бедренной кости // Медицина критических состояний. 2008. № 2. С. 27–30.
9. Ярыгин Н.В., Шаклычев О.К., Малухов З.Х. Ранняя диагностика и лечение дистрофического процесса головки бедренной кости как осложнение после консервативного лечения врожденного вывиха бедра у детей // Хирург. 2009. № 8. С. 42–45.
10. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) // Ann. Rheum. Dis. 2003. Vol. 62. № 12. P. 1145–1155.
11. Yargin N.V., Sarvin A.G., Maluchov Z.Ch. et al. The role of proinflammatory cytokines in the progress of hip osteoarthritis // XXI International Congress of Lymphology. Final Program and Abstract Book. Shanghai, 2007. P. 124.
12. Ярыгин Н.В., Шаклычев О.К., Малухов З.Х. и др. Диагностика, лечение и профилактика развития дегенеративных изменений тазобедренного сустава у взрослых, перенесших в детстве врожденный вывих бедренной кости // Медицина критических состояний. 2008. № 2. С. 27–30.
13. Van der Heijde D., Baraf H.S., Ramos-Remus C. et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. № 6. P. 1756–1765.
14. Wiesenhutter C.W., Boice J.A., Ko A. et al. Evaluation of the comparative efficacy of etoricoxib and ibuprofen for treatment of patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Mayo Clin. Proc. 2005. Vol. 80. № 4. P. 470–479.
15. Leung A.T., Malmstrom K., Gallacher A.E. et al. Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trial // Curr. Med. Res. Opin. 2002. Vol. 18. № 2. P. 49–58.
16. Schumacher H.R. Jr., Boice J.A., Daikh D.I. et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis // BMJ. 2002. Vol. 324. № 7352. P. 1488–1492.
17. Malmstrom K., Kotey P., Coughlin H. et al. A randomized, double-blind, parallel-group study comparing the analgesic effect of etoricoxib to placebo, naproxen sodium, and acetaminophen with codeine using the dental impaction pain model // Clin. J. Pain. 2004. Vol. 20. № 3. P. 147–155.
18. Curtis S.P., Ko A.T., Bolognese J.A. et al. Pooled analysis of thrombotic cardiovascular events in clinical trials of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib // Curr. Med. Res. Opin. 2006. Vol. 22. № 12. P. 2365–2374.
19. Laine L., Curtis S.P., Cryer B. et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // Lancet. 2007. Vol. 369. № 9560. P. 465–473.
20. Cannon C.P., Curtis S.P., FitzGerald G.A. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // Lancet. 2006. Vol. 368. № 9549. P. 1771–1781.
21. Тельнова Е.А. Современная система контроля обращения лекарственных средств на российском рынке // Hi+Med. 2011. № 1. С. 8–11.
22. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // Eur. J. Pain. 2006. Vol. 10. № 4. P. 287–333.
23. Уварова Ю. Рынок нестероидных противовоспалительных препаратов // Ремедиум. 2010. № 9. С. 17–20.
24. Green G.A. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2 // Clin. Cornerstone. 2001. Vol. 3. № 5. P. 50–60.
25. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis // BMJ. 2011. Vol. 342. № 5. P. c7086.
26. Burmester G., Lanus A., Biasucci L. et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opin-

В.В. БАДОКИН

Эффективность и переносимость эторикоксиба (Аркоксиа) при ревматических заболеваниях

1. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 168 с.
2. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты. Перспективы применения в медицине. М.: Анко, 2004. 142 с.
3. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М.: Литтера, 2003. 507 с.
4. Lanus A. A review of the gastrointestinal safety data – a gastroenterologist's perspective // Rheumatology (Oxford.). 2010. Vol. 49. Suppl. 2. P. ii3–ii10.
5. Agrawal N.G., Porras A.G., Matthews C.Z. et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etoricoxib, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in man // J. Clin. Pharmacol. 2003. Vol. 43. № 3. P. 268–276.
6. MSD. Arcoxia 60 mg, 90 mg, and 120 mg film coated tablets. Summary of Product Characteristics. 2005.
7. Patrignani P., Capone M.L., Tacconelli S. Clinical pharmacology of etoricoxib: a novel selective COX2 inhibitor // Expert Opin. Pharmacother. 2003. Vol. 4. № 2. P. 265–284.
8. Dallob A., Hawkey C.J., Greenberg H. et al. Characterization of etoricoxib, a novel, selective COX-2 inhibitor // J. Clin. Pharmacol. 2003. Vol. 43. № 6. P. 573–585.
9. Hunt R.H., Harper S., Watson D.J. et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events // Am. J. Gastroenterol. 2003. Vol. 98. № 8. P. 1725–1733.
10. Matsumoto A.K., Melian A., Mandel D.R. et al. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. 2002. Vol. 29. № 8. P. 1623–1630.
11. Collantes E., Curtis S.P., Lee K.W. et al. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis // BMC Fam. Pract. 2002. Vol. 3. P. 10.
12. Wanders A., Heijde D., Landewé R. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylos-

М.С. ЕЛИСЕЕВ

Подход к назначению НПВП: случайный выбор, концептуальный подход, экономическая целесообразность или собственный опыт?

1. Тельнова Е.А. Современная система контроля обращения лекарственных средств на российском рынке // Hi+Med. 2011. № 1. С. 8–11.
2. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // Eur. J. Pain. 2006. Vol. 10. № 4. P. 287–333.
3. Уварова Ю. Рынок нестероидных противовоспалительных препаратов // Ремедиум. 2010. № 9. С. 17–20.
4. Green G.A. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2 // Clin. Cornerstone. 2001. Vol. 3. № 5. P. 50–60.
5. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis // BMJ. 2011. Vol. 342. № 5. P. c7086.
6. Burmester G., Lanus A., Biasucci L. et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opin-



Литература

- ions of a multidisciplinary European expert panel // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. № 5. P. 818–822.
7. Blanca M., Doña I., Torres M.J. et al. Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) intolerance versus allergy: patterns of response and drug involved // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 123. Suppl. P. S239.
 8. Towheed T.E., Maxwell L., Judd M.G. et al. Acetaminophen for osteoarthritis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 1. P. CD004257.
 9. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009 // *Osteoarthritis Cartilage.* 2010. Vol. 18. № 4. P. 476–499.
 10. Daly F.F., Fountain J.S., Murray L. et al. Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand – explanation and elaboration. A consensus statement from clinical toxicologists consulting to the Australasian poisons information centres // *Med. J. Aust.* 2008. Vol. 188. № 5. P. 296–301.
 11. Khashab M., Tector A.J., Kwo P.Y. Epidemiology of acute liver failure // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2007. Vol. 9. № 1. P. 66–73.
 12. Hawkins L.C., Edwards J.N., Dargan P.I. Impact of restricting paracetamol pack sizes on paracetamol poisoning in the United Kingdom: a review of the literature // *Drug Saf.* 2007. Vol. 30. № 6. P. 465–479.
 13. Larson A.M., Polson J., Fontana R.J. et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study // *Hepatology.* 2005. Vol. 42. № 6. P. 1364–1372.
 14. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009. Vol. 57. № 8. P. 1331–1346.
 15. North-Lewis P. *Drugs and the Liver.* Pharmaceutical Press, 2008. 345 p.
 16. Rubenstein J.H., Laine L. Systematic review: the hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 20. № 4. P. 373–380.
 17. García Rodríguez L.A., Williams R., Derby L.E. et al. Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors // *Arch. Intern. Med.* 1994. Vol. 154. № 3. P. 311–316.
 18. Boelsterli U.A. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide // *Drug Saf.* 2002. Vol. 25. № 9. P. 633–648.
 19. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs // *BMJ.* 2003. Vol. 327. № 7405. P. 18–22.
 20. European Medicines Evaluation Agency, Committee for Proprietary Medicinal Products. Nimesulide containing medicinal products. CPMP/1724/04// <http://www.emea.eu.int>.
 21. Walker S.L., Kennedy F., Niamh N., McCormick P.A. Nimesulide associated fulminant hepatic failure // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2008. Vol. 17. P. 1108–1112.
 22. EMEA Press Release 21 September 2007 // <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/32370307en.pdf>.
 23. Venegoni M., Da Cas R., Menniti-Ippolito F. et al. Effects of the European restrictive actions concerning nimesulide prescription: a simulation study on hepatopathies and gastrointestinal bleedings in Italy // *Ann. I-st Super Sanita.* 2010. Vol. 46. № 2. P. 153–157.
 24. Licata A., Calvaruso V., Cappello M. et al. Clinical course and outcomes of drug-induced liver injury: nimesulide as the first implicated medication // *Dig Liver Dis.* 2010. Vol. 42. № 2. P. 143–148.
 25. Lanas A., Perez-Aisa M.A., Feu F. Investigators of the Asociaciyn Espacola de Gastroenterologna (AEG). A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with non-steroidal anti-inflammatory drug use // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. P. 1685–1693.
 26. Барскова В.Г. Что нам дает изучение статистики продаж нестероидных противовоспалительных препаратов в Российской Федерации? // *Современная ревматология.* 2011. Т. 3. P. 68–72.
 27. Helfgott S.M., Sandberg-Cook J., Zakim D. et al. Diclofenac-associated hepatotoxicity // *JAMA.* 1990. Vol. 264. № 20. P. 2660–2662.
 28. Banks A.T., Zimmerman H.J., Ishak K.G. et al. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions. // *Hepatology.* 1995. Vol. 22. № 3. P. 820–827.
 29. Jones A.L., Latham T., Shallcross T.M. et al. Fulminant hepatic failure due to diclofenac treated successfully by orthotopic liver transplantation // *Transplant. Proc.* 1998. Vol. 30. № 1. P. 192–194.
 30. Greaves R.R., Agarwal A., Patch D. et al. Inadvertent diclofenac rechallenge from generic and non-generic prescribing, leading to liver transplantation for fulminant liver failure // *Eur. J. Gastroenterol Hepatol.* 2001. Vol. 13. № 1. P. 71–73.
 31. De Abajo F.J., Montero D., Madurga M. et al. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004. Vol. 58. № 1. P. 71–80.
 32. Food and Drug Administration. NDA22-122 hepatic Medwatch // <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM193101.pdf>.
 33. Кудяева Ф.М., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления противовоспалительного и анальгетического эффектов таблетированных нимесулидов и диклофенака натрия при подагрическом артрите (рандомизированное исследование) // *Научно-практич. ревматология.* 2008. № 1. С. 55–59.
 34. Барскова В.Г., Гильмутдинова Е.В. Применение нимесулида при подагрическом артрите: эффективность, безопасность и приверженность больных к лечению // *Справочник поликлинического врача.* 2007. № 7. С. 40–45.
 35. Conforti A., Leone R., Moretti U. et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area // *Drug Saf.* 2001. Vol. 24. № 14. P. 1081–1090.
 36. Laporte J., Ibanez L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. // *Drug. Saf.* 2004. Vol. 27. P. 411–420.
 37. Tarricone R., Martelli E., Parazzini F. et al. Economic Evaluation of Nimesulide vs Diclofenac in the Treatment of Osteoarthritis in France, Italy and Spain // *Clin. Drug Invest.* 2001. Vol. 21. № 7. P. 453–464.
 38. Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка // *Consilium medicum.* 2007. № 2. С. 60–64.
 41. Насонова В.А., Каратеев А.Е. Применение нимесулида в ревматологии // *Трудный пациент.* 2010. № 6–7. С. 51–57.
 40. Боль: информационный портал. Новости: казнить или помиловать нимесулид? // <http://www.paininfo.ru/press/1164.html>.