

Нестероїдні протизапальні препарати: відомі та нові проблеми

Ю.М. Панчишин, к.мед.н., доцент, кафедра внутрішньої медицини № 2
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького,
І.М. Осік, підполковник медичної служби,
старший ординатор терапевтичного відділення клініки терапії
Військово-медичного клінічного центру Західного регіону

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП) належать до найбільш вживаних препаратів у світі [1]. За даними Y.I. Tayem et al. [2], серед 2208 рецептів, виписаних у Центральній лікарні Палестини, 410 (18,6%) були на НПЗП; 40,2% – на диклофенак, 23,9% – на аспірин (ацетилсаліцилову кислоту), 17,8% – на ібупрофен, 15,1% – на індометацин, 0,2% – на інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2).

НПЗП використовують для симптоматичного лікування больового синдрому та запальних процесів різної етіології, зокрема при ураженнях опорно-рухового апарату, гарячці, для профілактики тромбозів (аспірин). Водночас для цих препаратів характерні досить часті побічні ефекти. У 2011 році A.P. Gor et al. [3] відзначили, що серед 100 пацієнтів ортопедичного відділення у 26% осіб розвинулися побічні реакції на фоні застосування НПЗП. Найчастіше таким хворим призначався диклофенак, при вживанні якого частка пацієнтів із побічними реакціями становила 73%. Німесулід спричинював розвиток побічних ефектів у 16% осіб, парацетамол – у 7%, еторококсиб – у 4% [3].

В Україні зареєстровані декскетопрофен, диклофенак, ібупрофен, кеторолак, кетопрофен, піроксикам, німесулід, етодолак, мелоксикам, кислота мефенамінова, цефекоксиб, парекоксиб, рофекоксиб, діацереїн (інформація з Державного формуляра лікарських засобів 2012 р.).

На сайті журналу TheGaria ми знайшли цікаву інформацію професора О.П. Вікторова про історію нестероїдних протизапальних препаратів [4]. Жарознижувальні та знеболювальні властивості кори верби та мирту (джерела саліцилатів) були відомі ще в давньому Єгипті та Римі. У 1828 році з кори верби виділена активна речовина, названа *саліцином*. Вивчення цієї сполуки тривало до 1859 р., коли було встановлено структуру саліцилової кислоти [4]. Треба зазначити, що на той час всі сполуки з кори верби спричинювали сильний біль в животі і нудоту [4].

10 серпня 1897 року шляхом ацетилювання вперше отримана ацетилсаліцилова кислота (пізніше стала широко відомою під торговою назвою «аспірин»). До 1900 року препарат випускали лише у порошкоподібній формі, в 1900 році з'явилися таблетки аспірину в дозі 500 мг.

Аспірин є одним із найбільш вивчених препаратів групи НПЗП. Здається, що препарат, який пройшов такий великий шлях досліджень, не мав би ставити

перед вченими нові питання. Проте **через 115 років після синтезу аспірину** вчені з Нідерландів повідомили про зв'язок між регулярним прийомом аспірину та розвитком однієї з форм макулярної дегенерації (<http://vcourse.ua/ua/health/sledstvie-priema-poleznogo-aspirina.html?top-rotate>). У 2013 році W. Zhu et al. [5] заперечили такий зв'язок. Але вже у в 2014 році S.K. Kahawita et al. [6] публікують результати аналізу чотирьох досліджень (з участю 10292 пацієнтів), які підтверджують невеликий, але істотний зв'язок між вживанням аспірину та макулярною дегенерацією. Проведений цього ж року мета-аналіз дав підстави стверджувати J. Ye et al. [7], що застосування аспірину не асоціюється з макулярною дегенерацією загалом, але збільшує ризик її неоваскулярної форми.

Взаємозв'язок застосування аспірину та макулярної дегенерації потребує подальшого вивчення.

Аспірин поставив перед вченими ще одну проблему: вплив ацетилсаліцилової кислоти на захворюваність та смертність від злоякісних новоутворень. Проведений у 2014 році Y. Liu et al. [8] мета-аналіз показав можливість зворотного зв'язку між вживанням аспірину і захворюваністю на рак передміхурової залози та смертністю від нього. Цей ефект залежить від регіону і потребує подальших досліджень [8]. Вживання аспірину після встановлення діагнозу раку молочної залози може знижувати загальну смертність і смертність від вказаної пухлини [9].

Слід зазначити, що вплив аспірину на ракові процеси потребує подальших досліджень, оскільки не встановлені до кінця механізм дії препарату в цій ситуації, частота і структура смертності в популяції пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, зокрема і в різних регіонах, ризик виникнення побічних реакцій у таких пацієнтів, зокрема кардіовакулярних ускладнень і кровотеч.

Про ще один важливий ефект аспірину повідомили китайські вчені у 2014 році: вживання **аспірину** в малих дозах істотно збільшує ризик розвитку значних геморагічних подій у пацієнтів без артеріальної гіпертензії і цукрового діабету в китайській популяції [10]. Вказаний факт потребує подальшого вивчення.

Захисні властивості аспірину виявляються тільки у чоловіків. Є дані на користь того, що аспірин ефек-

тивний для первинної профілактики інсульту, але не інфаркту в жінок [11].

У **таблиці 1** наведено інформацію щодо застосування ацетилсаліцилової кислоти.

За даними S. Hernandez-Diaz et al. [13], понад 60% осіб, які вживають аспірин, мають вік більше 60 років; у 4-6% з них в анамнезі є пептична виразка, а понад 13% вживають інші НПЗП. У таких пацієнтів при призначенні аспірину з приводу кардіоваскулярної патології слід враховувати можливість розвитку ускладнень з боку травної системи [13].

У 1982 році британському вченому Дж. Вейну було присуджено Нобелівську премію в галузі фізіології та медицини за встановлення механізму пригнічення аспірином простагландинів і тромбоксану А2. Саме з того часу почалося використання аспірину як антиагрегантного засобу [4].

У середині ХХ століття безпечним за умов чіткого дотримання інструкції з його використання признаний парацетамол [4].

Стосовно бутадіону проведені дослідження показали, що при одночасному застосуванні з амідопірином, морфіном, ПАСК (парааміносаліцилова кислота), пеніцилінами та іншими засобами він сповільнює їх виведення, затримує рідину в організмі [4].

Із 1960 року почалося активне вивчення і використання індометацину [4]. Тривалий час препарат вважали «золотим стандартом» НПЗП. Особливо ефективним він виявився при ураженні хребта, подагрі, колагенозах [4].

У 1976 році узагальнені результати 166 клінічних досліджень (21 країна) показали високу ефективність і безпеку диклофенаку [4]. **На сьогодні диклофенак є найбільш вживаним НПЗП у світі [12]. Але і цей препарат ставить перед вченими і лікарями нові питання.** У 2005-2009 рр. з'являються повідомлення про те, що **ризик інфаркту міокарда (ІМ) істотно зростає з прийомом целекоксибу, рофекоксибу, ібупрофену та диклофенаку [14-16].** Надалі ці результати підтвердили інші дослідники. У 2011 р. опубліковані результати дослідження Р. McGettigan і D. Henry [17], які стосувалися частоти розвитку кардіоваскулярних подій у пацієнтів, які лікуються НПЗП. На підставі аналізу даних 30 досліджень «випадок – контроль» і 21 когортного дослідження автори дійшли висновку, що найбільший ризик таких подій пов'язаний із прийомом рофекоксибу та диклофенаку. Ризик асоціювався навіть із низькими дозами препаратів і зростав зі збільшенням дозування [17].

У 2013 році на підставі аналізу історій хвороб 97 698 пацієнтів, 44% з яких приймали НПЗП, вчені встановили, що вживання **диклофенаку, ібупрофену** і рофекоксибу асоціюється зі збільшенням ризику кардіоваскулярної смерті в дозозалежний спосіб [18]. Аналіз 280 досліджень дії НПЗП у порівнянні з плацебо (з участю 124 513 осіб) і 474 трайлів, присвячених порівнянню одного НПЗП з іншим (з участю 229 296 осіб), дав підстави стверджувати, що **судинні ризики більші при використанні диклофенаку у вищих дозах, ніж при застосуванні коксибів [19].**

У 2013 Р. McGettigan і D. Henry [20] закликали вилучити з продажу та виключити з списків життєво важливих медикаментів диклофенак, оскільки на підставі проведеного аналізу виявили, що застосування диклофенаку, рофекоксибу та еторикоксибу пов'язане з високим ризиком виникнення кардіоваскулярних подій.

У 1985 році з'явився **німесулід**, який селективно і конкурентно гальмує ЦОГ-2. Препарат застосовували при ревматоїдному артриті, остеоартрозі, різних за етіологією артритих, артралгіях, міалгіях, бурситах, тендинітах, альгодисменореї, для зменшення больового синдрому, при гарячках неясного походження. Однак виявилось, що препарату притаманна гепатотоксичність, вища за таку диклофенаку, парацетамолу та аспірину [4]. Здатність німесуліду викликати різноманітні ушкодження печінки описана в роботах Н.Н. Tan et al. [21], S. Lukic et al. [22], S.L. Walker et al. [23].

У 2014 році R. Tripathi et al. [24] звертають увагу на те, що в експерименті німесулід чи продукти його біотрансформації генотоксичні та цитотоксичні для кісткового мозку мишей.

Із 90-х років минулого століття з'явилися селективні інгібітори ЦОГ-2, зокрема **мелоксикам**. Прийом мелоксикаму впродовж 4 тижнів у дозі 7,5 мг не призводив до змін у слизовій шлунка, що було підтверджено ендоскопічно [4].

Через кілька років після появи мелоксикаму з'явився високоселективний специфічний інгібітор ЦОГ-2 **целекоксиб**, який не спричиняв ураження слизової шлунка і ЦОГ-1-залежної агрегації тромбоцитів [4]. За ефективністю препарат не поступається диклофенаку і напроксену. За ступенем кардіоваскулярної безпеки целекоксиб визнаний одним із найбільш безпечних НПЗП [4].

Майже п'ятирічне використання в клінічній практиці **рофекоксибу** призвело до його відкликання з

Таблиця 1. Інформація щодо застосування ацетилсаліцилової кислоти

Показання: гострий коронарний синдром, стенокардія; стани після інфаркту, транзиторних ішемічних атак та інсультів; для профілактики тромбозів і емболій після операцій на судинах, тромбозів глибоких вен і емболій легень після довготривалої іммобілізації; симптоматичне лікування болю, гарячки

Побічна дія: диспепсія, біль в епігастрії, ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту з розвитком шлунково-кишкових кровотеч і перфорацій; зростання ризику розвитку інших кровотеч; висип, кропив'янка, набряк і свербіж шкіри; бронхоспазм; анафілактичний шок; синдром Рейе (метаболічний ацидоз, печінкова енцефалопатія, гіпоглікемія, коагулопатія та азотемія [12])

Протипоказання: гіперчутливість до саліцилатів; бронхіальна астма, спричинена застосуванням саліцилатів або інших НПЗП; гострі пептичні виразки; геморагічний діатез; виражені печінкова та ниркова недостатність; застійна серцева недостатність (СН); ІІІ триместр вагітності; вік до 15 років при гіпертермічних станах, зумовлених вірусами, через ризик виникнення синдрому Рейе

ринку. Препарат характеризувався високим ризиком виникнення інсультів, ІМ, тромбозів коронарних та церебральних судин, гіпертонічних кризів та ін. [4]. Крім того, встановлено, що групою високого ризику для розвитку таких ускладнень є люди літнього та старечого віку [4].

C. Varas-Lorenzo et al. [25] провели аналіз даних бази Medline (1990-2008), щоб підтвердити зв'язок розвитку інсульту із застосуванням НПЗП. Результати показали, що ризик ішемічного інсульту вищий у пацієнтів, які приймають рофєкоксиб і диклофєнак [25].

T.A. Hammad et al. [26] зазначають, що використання коксибів та неселективних НПЗП асоціюється зі збільшеним ризиком ІМ впродовж першого місяця застосування. Дози рофєкоксибу понад 25 мг асоціюються з вищим ризиком розвитку ІМ, ніж менше дозування препарату, і такий ризик визначався лише в перші 90 днів [27].

Селективні інгібітори ЦОГ-2 в усіх дозах і неселективні НПЗП у високих дозах збільшують смертність у пацієнтів із перенесеним ІМ, тому їх слід із обережністю використовувати у таких осіб [28].

В Україні у 2004-2005 рр. на підставі вивчення профілю безпеки рофєкоксибу у пацієнтів із хворобами суглобів заборонено його застосування у пацієнтів із ішемічною хворобою серця і/або перенесеними захворюваннями судин головного мозку, периферійних артерій; рекомендовано з обережністю застосовувати препарат у пацієнтів із артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом [4]. Лікарям варто віддавати перевагу найменшій ефективній дозі препарату і найкоротшому курсу лікування. Крім того, препарат заборонений для застосування особам віком понад 65 років [4].

Достовірну асоціацію нефатального ІМ із застосуванням НПЗП виявлено у пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком або за умови застосування НПЗП понад 365 днів [29]. Застосування флурбіпрофєну, ібупрофєну, суліндаку, диклофєнаку та парентерального кетопрофєну достовірно асоціюється зі зростанням ризику гострого ІМ [30, 31]. Навіть короткочасне використання НПЗП у пацієнтів із анамнестичним ІМ збільшувало ризик смерті і повторних ІМ [32].

Деякі НПЗП можуть послаблювати ефективність антигіпертензивних препаратів, особливо інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), діуретиків, β-блокаторів та блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) [33, 34]. НПЗП асоціюються зі збільшенням артеріального тиску в нормотензивних та гіпертензивних осіб [34].

У дослідженні «випадок – контроль» з участю 4433 пацієнтів, госпіталізованих із первинним діагнозом «легенева емболія» і групою контролю з 16 803 осіб було показано, що вживання НПЗП асоційоване зі збільшенням ризику легеневої емболії [35]. Ібупрофєн може збільшувати ризик тромботичних ускладнень і СН порівняно з луміракоксибом у пацієнтів, які мають високий кардіоваскулярний ризик та вживають аспірин [36].

Синдром Стівенса – Джонсона і токсичний епідермальний некроліз характеризуються великими пухирями на шкірі та слизових. Серед медикаментів, які здатні їх спричинити, є НПЗП [37].

У дослідженні E. Faria et al. [38] НПЗП призводили до анафілаксії.

Гепатотоксичність НПЗП за даними різних авторів коливається в межах 3-23 випадки на 100 000 пацієнтів. Нестероїдні протизапальні препарати можуть зумовлювати некроз гепатоцитів різного ступеня (оксидами), холєстаз (напроксєн, диклофєнак, німеслід) [12].

Гіпоальбумінемія у пацієнтів із системним червоним вовчаком та ювенільним ревматоїдним артритом є фактором збільшення чутливості до ушкодження печінки за умов прийому аспірину [12].

Ібупрофєн визнається як препарат із низьким профілем гепатотоксичності. Однак препарат асоціюється з п'ятиразовим зростанням активності амінотрансфераз у пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С [12].

Гепатотоксичність для коксибів є нечастою побічною реакцією [12]. Частота зростання рівня активності амінотрансфераз була вища при вживанні рофєкоксибу та у високих дозах луміракоксибу. В іншому дослідженні луміракоксиб був пов'язаний із тяжким некрозом гепатоцитів.

Дещо суперечливі дані літератури про застосування НПЗП у вагітних та вплив цих препаратів на розвиток плода. Так, R. Antonucci et al. [39] зазначають, що більший ризик викидня і вад розвитку плода є на ранніх термінах вагітності. Після 30-го тижня вагітності є можливість раннього закриття артеріальної протоки та маловоддя [39]. M. Bloor et al. відзначають, що в другому триместрі вагітності препарати вважаються безпечними при вагітності, але можуть асоціюватися з розвитком крипторхізму у плода [40]. В третьому триместрі НПЗП можуть мати ушкоджувальний вплив на нирки, призводити до звуження артеріальної протоки з подальшим розвитком легеневої гіпертензії у плода, маловоддя [40]. За даними L.J. Van Marter et al. [41], вживання вагітною НПЗП не асоціюється з розвитком персистоючої легеневої гіпертензії у плода. Проведений K. Adams et al. [42] аналіз виявив лише 2 дослідження, в яких встановлена вища частота розвитку серцево-судинних вад у новонароджених, матері яких під час вагітності приймали НПЗП із приводу інфекційного артриту.

Очевидно, що призначення НПЗП вагітним жінкам має бути добре обґрунтованим із урахуванням багатьох факторів (анамнезу, стану здоров'я жінки і плода).

Важливим моментом дії НПЗП є їхня здатність спричинити ушкодження нирок, зокрема, інтерстиційний нефрит [43-47].

Застосування НПЗП разом із діуретиками, ІАПФ чи блокаторами ангіотензину II потребує уваги, оскільки таке поєднання асоціюється зі збільшеним ризиком гострого ушкодження нирок [48].

Описана історія хвороби 14-річного хлопця, в якого розвинулася гостра ниркова недостатність через 2 тижні після операції на аортальному клапані. Пацієнт приймав аспірин до операції та ібупрофен із приводу гарячки в післяопераційному періоді [49]. У крові визначалися підвищені рівні креатиніну, сечовини та калію. Терміново був призначений діаліз. Біопсія нирки виявила запальні інфільтрати, характерні для гострого тубуло-інтерстиційного нефриту [49]. Пацієнт перебував на діалізі впродовж 2 тижнів і був успішно пролікований стероїдами впродовж 6 місяців. Повне відновлення наступило впродовж року [49].

У дослідженні A. Gibelin et al. [50] акцентується увага на можливому розвитку абсцесу легень у пацієнтів із пневмонією, які приймають НПЗП без належної антибіотикотерапії [50].

Нестероїдні протизапальні препарати мають як спільні побічні дії, так і характерні для окремих препаратів (табл. 2).

Спільні протипоказання до призначення НПЗП: гіперчутливість до препарату чи інших НПЗП; активна або анамнестична пептична виразка шлунка чи дванадцятипалої кишки, хвороба Крона чи неспецифічний виразковий коліт; анамнестична бронхіальна астма чи епізоди бронхоспазму; тяжка СН, порушення функції печінки чи нирок; геморагічний діатез чи інші порушення коагуляції; вагітність чи лактація. *Не слід призначати пацієнтам, які приймають антикоагулянти.*

Крім вказаних вище, для окремих препаратів відзначені інші протипоказання для їх призначення. Зокрема, **застосування індометацину протипоказане** для осіб із тяжкою коарктацією аорти, атрезією легеневої артерії, тяжким ступенем тетради Фалло, порушенням кольорового зору, цирозом печінки з портальною гіпертензією, хворобами зорового нерва, гемофілією, гіпокоагуляцією, печінковою чи хронічною нирковою недостатністю, зниженням слуху, патологією вестибулярного апарату, дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Таблиця 2. Спільні й характерні для окремих нестероїдних протизапальних препаратів побічні дії

Спільні побічні дії НПЗП
Нудота, блювання, біль у животі, проноси, закрепи, метеоризм, диспепсія, сухість у роті, пептичні виразки, кровотечі, перфорація виразки, анорексія, підвищення рівня ферментів печінки, ураження підшлункової залози та печінки; порушення сну, тривога, головний біль, запаморочення, припливи, парестезії, підвищення артеріального тиску, серцебиття, тахікардія, гіпотонія, периферійні набряки; уповільнення дихання, підвищена пітливість, біль у спині, у жінок – порушення менструального циклу, у чоловіків – порушення з боку простати; нейтропенія, тромбоцитопенія; бронхоспазм, задишка; шкірний висип, синдроми Стівенса – Джонсона та Лайєла, фотосенсибілізація, анафілактичні реакції, набряк обличчя та свербіж; нефрит або нефротичний синдром, поліурія
Побічні дії, характерні для окремих НПЗП
Кетопрофен – стоматит; розлади зору і шум у вухах; збільшення ризику розвитку периферійних набряків; агранулоцитоз, тромбоцитопенія та анемія
Піроксикам – набряки гомілок і стоп, зміни складу периферійної крові
Диклофенак – спазми в животі, афтозний стоматит, глосит, неспецифічний геморагічний коліт; парестезії, розлади пам'яті, дезорієнтація, нічні кошмари, тремор, психотичні реакції, асептичний менінгіт; порушення зору та слуху, шум у вухах, порушення смакових відчуттів; ексофоліативний дерматит, алопеція, фоточутливі реакції; гостра ниркова недостатність, гематурія і протеїнурія, інтерстиційний нефрит, нефротичний синдром; папілярний некроз; тромбоцитопенія, лейкопенія, гемолітична та апластична анемія, агранулоцитоз; біль у грудях, застійна СН
Індометацин – підвищення в крові білірубину, периферійна нейропатія; спотворення смаку, зниження слуху, шум у вухах, диплопія, нечіткість зору, помутніння рогівки, кон'юнктивіт; апластична анемія, автоімунна гемолітична анемія, тромбоцитопенія, інтерстиційний нефрит, нефротичний синдром; синдром Лайєлла, вузлова еритема, анафілактичний шок; асептичний менінгіт (частіше у пацієнтів із автоімунними хворобами), посилення потовиділення
Кеторолак – порушення концентрації уваги, депресія, ейфорія, еозинофілія, диспное, олігурія, дизурія, стоматит, спрага, астеничний синдром
Етодолак – спрага, сухість у роті, виразковий стоматит, анорексія, холестатичний гепатит, гострий некроз печінки, збудження, судоми, кома, галюцинації, менінгіт, ангіоневротичний набряк, алопеція, макулопапульозні висипання, фоточутливість, лущення шкіри, фотофобія, транзиторні розлади зору, кон'юнктивіт, глухота, поліурія, порушення водно-електролітного балансу, підвищення рівня сечовини, ниркова недостатність, папілярний некроз нирок, протеїнурія, цистит, гематурія, камені у нирках, інтерстиційний нефрит, маткова кровотеча, подовження часу кровотечі, лімфаденопатія, гіперглікемія у пацієнтів із ЦД з контрольованим рівнем цукру, зміна маси тіла, інфільтрати в легенях з еозинофілією, ознаки бронхіту, задишка, фарингіт, риніт, синусит
Мелоксикам – напади бронхоспазму в осіб із алергією на ацетилсаліцилову кислоту або інші НПЗП; гостра затримка сечі; кон'юнктивіт, нечіткість зору; ангіоневротичні набряки
Мефенамінова кислота – аритмії, синкопе; диспное, бронхоспазм; збільшення часу кровотечі, еозинофілія, лейкопенія, тромбоцитопенія
Целекоксиб – ураження зубів; грипоподібні прояви
Парекоксиб – за умов застосування після операції швидкий розвиток інфікування рани, післяопераційна анемія, тромбоцитопенія; гіпокаліємія; гіпестезії, цереброваскулярні порушення; брадикардія, гіпертонія або гіпотонія; дихальна недостатність, фарингіт; застійна СН, біль у животі
Рофекоксиб – порушення мозкового та коронарного кровообігу; сонливість, ослаблення швидкості мислення
Гіалуронова кислота – реакції в місці введення, нудота, блювання, дрозді (озноб)
Діацереїн – діарея, біль в епігастрії, нудота, блювання, забарвлення сечі в інтенсивний жовтий колір

Примітка: НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати.

Кеторолак не показаний пацієнтам із дегідратацією та гіповолемією, порушенням згортання крові, нирковою недостатністю середнього чи тяжкого ступеня; для зменшення болю після аорто-коронарного шунтування.

Целекоксиб не варто призначати хворим із гіперчутливістю до сульфаніламідів; для зменшення болю після аорто-коронарного шунтування.

Гіалуронова кислота, глюкозамін та хондроїтину сульфат (препарати, які широко використовуються для лікування обмінно-дистрофічних хвороб суглобів) протипоказані особам із хворобами чи ушкодженням шкіри в місці введення, хворобами печінки (гіалуронова кислота), з декопенсованою нирковою недостатністю (глюкозамін та хондроїтину сульфат).

Призначення НПЗП потребує детального вивчення анамнезу хвороби, аналізу результатів обстежень кожного конкретного пацієнта.

Література

- Varga Z., Kriska M., Kristova V. et al. Analysis of non-steroidal anti-inflammatory drug use in hospitalized patients and perception of their risk // *Interdiscip. Toxicol.* – 2013. – V. 6. – P. 141-144.
- Tayem Y.I., Qubaja M.M., Shraim R.K. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and antibiotics prescription trends at a central west bank hospital // *Sultan. Qaboos. Univ. Med. J.* – 2013. – V. 13. – P. 567-573.
- Gor A.P., Saksena M. Adverse drug reactions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in orthopedic patients // *J. Pharmacol. Pharmacother.* – 2011. – V. 2. – P. 26-29.
- Викторов А.П. Нестероидные противовоспалительные препараты: от коры и листьев ивы и мирта к коксидам // *Терапия.* – 2009. – № 1. <http://terapia.ua/therapia/2009/01/nesteroidnye-protivovospalitelnye-preparaty-ot-kory-i-listev-ivy-i-mirta-k-koksibam>.
- Zhu W., Wu Y., Xu D. et al. Aspirin Use and Risk of Age-Related Macular Degeneration: A Meta-Analysis // *PLoS One.* – 2013. – V. 8. – e58821.
- Kahawita S.K., Casson R.J. Aspirin use and early age-related macular degeneration: a meta-analysis // *Can. J. Ophthalmol.* – 2014. – V. 49. – P. 35-39.
- Ye J., Xu Y.F., He J.J. et al. Association between aspirin use and age-related macular degeneration: a meta-analysis // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2014. – V. 55. – P. 2687-2696.
- Liu Y., Chen J.Q., Xie L. et al. Effect of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs on prostate cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis // *BMC Med.* – 2014. – V. 12. – P. 55.
- Fraser D.M., Sullivan F.M., Thompson A.M. et al. Aspirin use and survival after the diagnosis of breast cancer: a population-based cohort study // *Br. J. Cancer.* – 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24945997>
- Wu I.C., Lin M.Y., Yu F.J. et al. A short-term effect of low-dose aspirin on major hemorrhagic risks in primary prevention: a case-crossover design // *PLoS One.* – 2014. – V. 9. – e98326.
- Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M. et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women // *NEJM.* – 2005. – V. 352. – P. 1293-1304.
- Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – V. 16. – P. 5651-5661.
- Hernandez-Diaz S., Garcia Rodriguez L.A. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications // *BMC Med.* – 2006. – V. 4. – P. 22.
- Hippisley-Cox J., Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis // *BMJ.* – 2005. – V. 330. – P. 1366.
- Hernandez-Diaz S., Varas-Lorenzo C., Garcia Rodriguez L.A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction // *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2006. – V. 98. – P. 266-274.
- van der Linden M.W., van der Bij S., Welsing P. et al. The balance between severe cardiovascular and gastrointestinal events among users of selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – V. 68. – P. 668-673.
- McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies // *PLoS Med.* – 2011. – V. 8. – e1001098.
- Olsen A.M., Fosbol E.L., Lindhardsen J. et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs among myocardial infarction patients – a nationwide study // *PLoS One.* – 2013. – V. 8. – e54309.
- Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhalra N., Emberson J. et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials // *Lancet.* – 2013. – V. 382. – P. 769-779.
- McGettigan P., Henry D. 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 Med.* – 2013. – V. 10. – e1001388.
- Tan H.H., Ong W.M., Lai S.H. et al. Nimesulide-induced hepatotoxicity and fatal hepatic failure // *Singapore Med. J.* – 2007. – V. 48. – P. 582-585.
- Lukic S., Krstic M., Damjanov N. et al. Cholestatic hepatitis associated with nimesulide – a case report // *Srp. Arh. Celok. Lek.* – 2009. – V. 137. – P. 550-553.
- Walker S.L., Kennedy F., Niamh N. et al. Nimesulide associated fulminant hepatic failure // *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* – 2008. – V. 17. – P. 1108-1112.
- Tripathi R., Tripathi P., Pancholi S.S. et al. The genotoxic and cytotoxic effects of nimesulide in the mouse bone marrow // *Drug. Chem. Toxicol.* – 2014. – V. 37. – P. 255-260.
- Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies // *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* – 2011. – V. 20. – P. 1225-1236.
- Hammad T.A., Graham D.J., Staffa J.A. et al. Onset of acute myocardial infarction after use of non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* – 2008. – V. 17. – P. 315-321.
- Solomon D.H., Schneeweiss S., Glynn R.J. et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults // *Circulation.* – 2004. – V. 109. – P. 2068-2073.
- Gislason G.H., Jacobsen S., Rasmussen J.N. et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective non-steroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction // *Circulation.* – 2006. – V. 113. – P. 2906-2913.
- de Abajo F.J., Gil M.J., Garcia Poza P. et al. Risk of nonfatal acute myocardial infarction associated with non-steroidal antiinflammatory drugs, non-narcotic analgesics and other drugs used in osteoarthritis: a nested case-control study // *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* – 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24692325>
- Shau W.Y., Chen H.C., Chen S.T. et al. Risk of new acute myocardial infarction hospitalization associated with use of oral and parenteral non-steroidal anti-inflammation drugs (NSAIDs): a case-crossover study of Taiwan's National Health Insurance claims database and review of current evidence // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2012. – V. 12. – P. 4.
- Kimmel S.E., Berlin J.A., Reilly M. et al. Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction // *Ann. Intern. Med.* – 2005. – V. 142. – P. 157-164.
- Schjerning Olsen A.M., Fosbol E.L., Lindhardsen J. et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study // *Circulation.* – 2011. – V. 123. – P. 2226-2235.
- Villa J., Cano A., Franco D. et al. Clinical relevance of drug interactions between nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and antihypertensives // *Aten. Primaria.* – 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24667116>
- Gualtierotti R., Zoppi A., Mugellini A. et al. Effect of naproxen and acetaminophen on blood pressure lowering by ramipril, valsartan and aliskiren in hypertensive patients // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2013. – V. 14. – P. 1875-1884.
- Biere-Rafi S., Di Nisio M., Gerdes V. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of pulmonary embolism // *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* – 2011. – V. 20. – P. 635-642.
- Farkouh M.E., Greenberg J.D., Jeger R.V. et al. Cardiovascular outcomes in high risk patients with osteoarthritis treated with ibuprofen, naproxen or lumiracoxib // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – V. 66. – P. 764-770.
- Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis // *Hautarzt.* – 2014. – V. 65. – P. 415-423.
- Faria E., Rodrigues-Cernadas J., Gaspar A. et al. Drug-induced anaphylaxis survey in Portuguese Allergy Departments // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2014. – V. 24. – P. 40-48.
- Antonucci R., Zaffanello M., Puxeddu E. et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn // *Curr. Drug. Metab.* – 2012. – V. 13. – P. 474-490.
- Bloor M., Paech M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the initiation of lactation // *Anesth. Analg.* – 2013. – V. 116. – P. 1063-1075.
- Van Marter L.J., Hernandez-Diaz S., Werler M.M. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in late pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn // *Pediatrics.* – 2013. – V. 131. – P. 79-87.
- Adams K., Bombardier C., van der Heijde D.M. Safety of pain therapy during pregnancy and lactation in patients with inflammatory arthritis: a systematic literature review // *J. Rheumatol. Suppl.* – 2012. – V. 90. – P. 59-61.
- Brater D.C. Anti-inflammatory agents and renal function // *Semin. Arthritis. Rheum.* – 2002. – V. 32 (3 Suppl 1). – P. 33-42.
- House A.A., Silva Oliveira S., Ronco C. Anti-inflammatory drugs and the kidney // *Int. J. Artif. Organs.* – 2007. – V. 30. – P. 1042-1046.
- Winkelmayer W.C., Waikar S.S., Mogun H. et al. Nonselective and cyclooxygenase-2-selective NSAIDs and acute kidney injury // *Am. J. Med.* – 2008. – V. 121. – P. 1092-1098.
- Halbritter J., Mayer C., Rasche F.M. et al. Interstitial nephritis // *Internist (Berl).* – 2009. – V. 50. – P. 1111-11125.
- Musu M., Finco G., Antonucci R. et al. Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2011. – V. 15. – P. 1461-1472.
- Lapi F., Azoulay L., Yin H. et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study // *BMJ.* – 2013. – V. 346. – e8525.
- Dixit M.P., Nguyen C., Carson T. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs-associated acute interstitial nephritis with granular tubular basement membrane deposits // *Pediatr. Nephrol.* – 2008. – V. 23. – P. 145-148.
- Gibelin A., de Prost N., Brun-Buisson C. Lung abscess complicating pneumococcal pneumonia: a causal role of non-steroidal anti-inflammatory drugs? // *BMJ Case Rep.* – 2013. – V. 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23964048>