

Выбор оптимального нестероидного противовоспалительного препарата с позиции кардиолога

М. Г. Мельник, к.м.н., доцент кафедры терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

Choice of optimal non-steroidal anti-inflammatory drug from position of cardiologist

M. G. Melnik

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Резюме

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – большая и крайне неоднородная группа лекарственных средств, обладающих единым механизмом действия и терапевтической активностью. В статье приведены их основные подгруппы по химической структуре и селективности действия, описаны наиболее характерные побочные эффекты, обусловленные фармакодинамическими особенностями препаратов, объяснены причины их формирования, охарактеризованы вызываемые ими сердечно-сосудистые осложнения. Учитывая отсутствие желаемой безопасности у классических НПВП для кардиологической практики, рассмотрена возможность оптимизации их переносимости с помощью современных поколений ингибиторов циклооксигеназы, а именно право-вращающегося S-энантиомера кетопрофена – декскетопрофена трометамола (Декскетопрофен-СЗ, «Северная звезда», Россия). Препарат отличается высокой эффективностью и низким риском сердечно-сосудистой токсичности, что позволяет широко использовать его при симптоматической терапии кардиологических больных.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, декскетопрофена трометамол, гастроинтестинальная токсичность, сердечно-сосудистая токсичность, нефротоксичность.

Summary

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a large and extremely heterogeneous group of drugs that have a single mechanism of action and therapeutic activity. The article lists their main subgroups by chemical structure and selectivity of action, describes the most typical side effects due to the pharmacodynamic characteristics of drugs, explains the reasons for their formation, and describes the cardiovascular complications they cause. Taking into account the lack of the desired safety of classical NSAIDs for cardiological practice, the possibility of optimizing their tolerance with the help of modern generations of cyclooxygenase inhibitors, namely the dextrorotatory S-enantiomer of ketoprofen – dexketoprofen trometamol (Dexketoprofen-SZ, «Severnaya Zvezda», Russia) was considered. The drug is distinguished by high efficiency and low risk of cardiovascular toxicity, which makes it widely used in symptomatic therapy of cardiac patients.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, dexketoprofen trometamol, gastrointestinal toxicity, cardiovascular toxicity, nephrotoxicity.

Опыт применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) насчитывает более ста лет [1]. Данные лекарственные средства (ЛС) незаменимы в ургентной и плановой практике врачей почти всех специальностей, входят в международные и отечественные стандарты лечения многих заболеваний, крайне востребованы во всех выпускаемых формах – таблетки, капсулы, растворы, ректальные суппозитории, гели, мази и пр.

НПВП представляют собой большую лекарственную группу с одинаковым механизмом действия, заключающимся в ингибировании синтеза циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты, предшественника простагландинов (рис. 1). Кроме того, все НПВП в той или иной степени обладают и единой терапевтической активностью – противовоспалительной, обезболивающей и жаропонижающей [2]. Последнее преимущественно

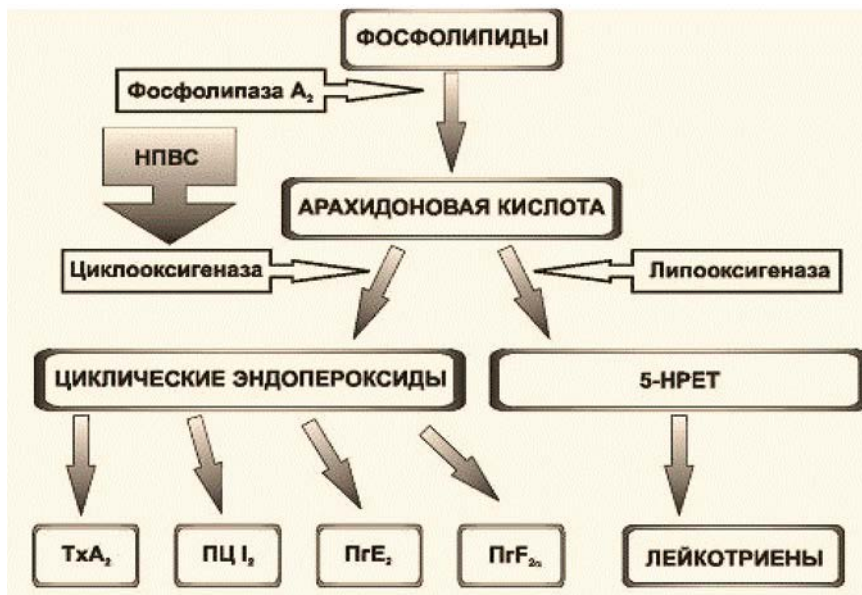


Рисунок 1. Механизм действия НПВП (ТхА₂ – тромбосан А₂, ПЦ I₂ – простагландин I₂, ПгЕ₂ – простагландин Е₂, ПгF_{2α} – простагландин F_{2α}, 5-НРЕТ – 5-гидроксипероксиэйкозотетраеновая кислота) [2].

отличает НПВП от других анальгетиков – парацетамола и опиоидов, которые лишены противовоспалительных свойств [3].

НПВП принято подразделять на подгруппы по химической структуре (см. табл.) и по селективности действия к изоформам ЦОГ (рис. 2).

Таблица
Классификация НПВП по химической структуре
(В. Г. Кукес, Д. А. Сычев, 2018 с доп. и изм.)

Карбоновые кислоты	Производные салициловой кислоты	Ацетилсалициловая кислота (АСК)		
		Салициламид		
	Производные уксусной кислоты	Ацеклофенак		
		Диклофенак		
		Индометацин		
		Кеторолак		
		Сулиндак		
		Толметин		
	Производные пропионовой кислоты	Этодолак		
		Декскетопрофен		
		Ибупрофен		
		Кетопрофен		
		Напроксен		
	Производные никотиновой кислоты	Фенопрофен		
Флурбипрофен				
Нифлумовая кислота				
Энолиновые кислоты	Пиразолон	Метамизол натрия		
		Фенилбутазон		
	Оксикамы	Лорноксикам		
		Мелоксикам		
		Пироксикам		
		Теноксикам		
Коксибы	Коксибы	Вальдекоксиб		
		Лумиракоксиб		
		Парекоксиб		
		Рофекоксиб		
		Целекоксиб		
		Эторикоксиб		
		Производные других химических соединений	Производные других химических соединений	Набуметон
				Нимесулид

Известны две основные изоформы ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Первая (ЦОГ-1) синтезируется в организме постоянно для выполнения физиологических функций, синтез второй (ЦОГ-2) стимулируется различными факторами воспаления (липополисахариды,

интерлейкины, фактор некроза опухоли альфа и др.). Селективность действия НПВП оценивается по отношению степени ингибирования ЦОГ-2 к ЦОГ-1 (коэффициент селективности). Селективными ингибиторами ЦОГ-2 являются те НПВП, у которых данный



Рисунок 2. Распределение НПВП по степени селективности в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [6].

коэффициент более 5 (у высокоселективных ингибиторов – более 50). Неселективными ингибиторами считают НПВП, одновременно блокирующие ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [4]. Последние характеризуются универсальностью и быстротой действия, что зачастую делает их препаратами выбора при проведении симптоматической терапии.

Подгруппы НПВП ввиду структурных и фармакокинетических особенностей обладают определенными фармакодинамическими различиями, крайне переменны по профилю безопасности, поэтому предпочтительны для использования в той или иной клинической ситуации. Так, ингибирование ЦОГ-1 часто сопровождается развитием побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (гастроинтестинальная токсичность), ингибирование ЦОГ-2 – со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) (кардиоваскулярная токсичность), ингибирование обоих изоферментов ЦОГ – со стороны почек (нефротоксичность) [5].

Механизм повреждающего действия НПВП на слизистую оболочку (СО) верхних отделов ЖКТ связан с подавлением продукции простагландинов [7], что сопровождается уменьшением выработки желудочной слизи и бикарбонатов, снижением кровотока в СО желудка, уменьшением образования антиоксиданта глутатиона, повышением секреции соляной кислоты и пепсиногена. Кроме того, НПВП оказывают прямое некротизирующее действие на СО желудка и двенадцатиперстной кишки, стимулируют апоптоз эпителиальных клеток, увеличивают образование свободных радикалов, фактора некроза опухоли альфа, повышают хемотаксис нейтрофилов, влияют на внутриклеточное содержание кальция, разобщают окислительное фосфорилирование в СО верхних отделов ЖКТ [8].

При назначении НПВП также необходимо помнить, что вероятность развития нежелательных эффектов со стороны ЖКТ увеличивается при наличии у пациентов таких факторов риска, как возраст старше 65 лет, патология ЖКТ в анамнезе, тяжелые сопутствующие заболевания (сердечная, печеночная, почечная недостаточность), прием высоких доз НПВП, сочетанное назначение НПВП и глюкокортикостероидов,

антитромботических препаратов и др. [9]. Приведенные факторы риска часто выявляются у кардиологических больных, что остро поднимает вопрос об их адекватной гастроинтестинальной защите.

В качестве профилактики желудочно-кишечной токсичности НПВП в настоящее время возможно использование либо селективного ингибитора ЦОГ-2, либо неселективного ингибитора ЦОГ-1 и ЦОГ-2 под прикрытием ингибитора протонной помпы (ИПП) или синтетического аналога простагландина E_1 – мизопростола [5]. Данная рекомендация базируется на результатах систематических обзоров рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа. В частности, проведенный китайскими учеными метаанализ шести рандомизированных контролируемых исследований из баз данных PubMed, EMBASE, ISI Web of Knowledge, Кокрановской библиотеки, китайской биомедицинской литературы за 1990–2010 годы с участием 6219 пациентов продемонстрировал отсутствие превосходства селективных ингибиторов ЦОГ-2 над неселективными в комбинации с ИПП в отношении риска развития желудочно-кишечных симптомов [10].

В кардиологической практике оптимальной стратегией снижения негативного влияния НПВП на ЖКТ все же следует признать назначение неселективных ингибиторов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 на фоне ИПП или мизопростола, поскольку сегодня, как упоминалось выше, доказан высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у ЦОГ-2 селективных НПВП. Так, исследование VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research), проведенное С. Bombardier и соавт. (2000), сравнивавшее в течение года профили эффективности и безопасности напроксена и рофекоксиба у 8076 пациентов, показало достоверно меньший в четыре раза риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) у больных, принимавших напроксен, по сравнению с пациентами, которым был назначен рофекоксиб (0,1 против 0,4%; ОР = 0,2; 95% ДИ: 0,1–0,7). При этом авторы проекта отметили, что увеличение числа случаев ОИМ уже фиксировалось со 2-го месяца приема рофекоксиба [11]. Результаты данной работы, широко обсуждаемые научной общественностью, привели к тому,

что в 2004 году препарат рофекоксиб (Виокс) был снят с производства по соображениям безопасности [12].

Также стоит упомянуть известное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование N.A. Nussemeier и соавт. (2005) с участием 1671 пациента, в ходе которого было установлено, что использование препаратов новых поколений коксибов – вальдекоксиба (Бэкстра) и его водорастворимого инъекционного пролекарства парекоксиба (Династат) в течение 14 дней после аортокоронарного шунтирования ассоциируется с увеличением частоты сердечно-сосудистых событий (ОИМ, остановка сердца, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии): в группе, получавшей парекоксиб и вальдекоксиб, по сравнению с группой, принимавшей плацебо, доля пациентов, у которых развивались указанные осложнения, была достоверно выше почти в четыре раза (2,0 против 0,5%; ОР = 3,7; 95% ДИ: 1,0–13,5; P = 0,03) [13].

Сразу после получения результатов данного исследования Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) вынесло постановление о выведении с фармацевтического рынка США вальдекоксиба [14]. Европейское агентство по лекарственным препаратам (European Medicines Agency, EMEA) присоединилось к данному решению и досрочно прекратило действие лицензии на продажу вальдекоксиба, а также запретило парекоксиб к использованию в практике сердечно-сосудистой хирургии стран Евросоюза [15].

В том же 2005 году Европейское агентство по лекарственным препаратам для использования человеком (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) [15] вынесло заключение о запрещении селективных ингибиторов ЦОГ-2 у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и (или) перенесенным инсультом, а также заболеванием периферических артерий. Более внимательно этот документ рекомендовал оценивать назначение НПВП с выраженной селективностью в отношении ЦОГ-2 лицам, имеющим такие факторы риска развития ССО, как артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет (СД), курение.

Важно отметить, что не только высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 характеризуются кардиоваскулярной токсичностью. Как показали результаты современных исследований о влиянии НПВП на ССС, наличие любой селективности у препарата к ЦОГ-2 увеличивает у него риски по развитию ССО. Это происходит потому, что в результате ингибирования ЦОГ-2 формируется дисбаланс между протективными простагландинами и сосуживающим прокоагулянтным тромбоксаном A_2 в пользу последнего [16]. Отсюда следует, что чем выше селективность препарата к ЦОГ-2, тем активнее образуется тромбоксан A_2 , что влечет за собой развитие более серьезных сердечно-сосудистых реакций. Это подтверждается эпидемиологическим исследованием, проведенным финскими учеными А. Helin-Salmivaara и соавт. (2006), в котором изучалось развитие 33 309 эпизодов ОИМ на фоне использования различных НПВП. Авторами было установлено, что при назначении нимесулида, обладающего умеренно выраженной селективностью в отношении ЦОГ-2, выявлялся более высокий кардиоваскулярный риск – ОШ = 1,69 (1,43–1,99) относительно менее селективных ЦОГ-2 НПВП индометацина – ОШ = 1,56 (1,21–2,03), ибупрофена – ОШ = 1,41 (1,28–1,55) и диклофенака – ОШ = 1,35 (1,18–1,54) [17].

НПВП с выраженной селективностью к ЦОГ-1, по сравнению с высокоселективными ЦОГ-2 – ингибиторами, обладают меньшим риском ССО, а АСК в малых дозах вообще признана экспертами Европейского общества кардиологов и Российского кардиологического общества эталонным антитромбоцитарным препаратом, что позволило включить ее с классом рекомендаций I и уровнем доказанности A в действующие стандарты по ведению больных с острым коронарным синдромом [18], ОИМ [19], стабильной ИБС [20], а также в качестве вторичной профилактики – с гипертонической болезнью [21]. Однако в подобной дозе АСК не оказывает желаемого противовоспалительного, анальгетического, антипиретического эффектов, а при попытке увеличения ее дозы или назначения прочих НПВП с высокой селективностью в отношении ЦОГ-1 регистрируется максимальное число

осложнений со стороны ЖКТ [3]. При этом частота желудочно-кишечных расстройств не зависит от лекарственной формы данных ЛС, даже если они используются в виде быстрорастворимых, «забуференных» или кишечнорастворимых таблетированных препаратов, что обусловлено в дополнение к местному действию еще их системным влиянием на СО желудка и двенадцатиперстной кишки [2]. При формировании повреждения СО ЖКТ наблюдается кровопотеря (от малозаметной до профузного кровотечения), что провоцирует развитие железодефицитной анемии (ЖДА). В свою очередь ЖДА приводит к снижению кислородной емкости крови, уменьшению устойчивости к нагрузкам и в итоге – к повышению риска кардиоваскулярных катастроф [16]. Кроме того, следует подчеркнуть, что многие НПВП с высокой селективностью в отношении ЦОГ-1 (например, ибупрофен, индометацин, напроксен) конкурируют с АСК за связывание с активным центром ЦОГ-1, что нивелирует ее антитромбоцитарный эффект [22, 23] и делает совместное назначение этих препаратов необоснованным. Учитывая вышеизложенное, классические НПВП с высокой селективностью в отношении ЦОГ-1 также не являются препаратами выбора для симптоматической терапии при современном ведении кардиологических пациентов.

Сегодня общепризнанно, что снижение функции почек приводит к развитию патологических изменений ССС, равно как и наоборот – исходная сердечная недостаточность формирует в последующем почечную недостаточность или же они развиваются одновременно при наличии системного заболевания (СД, диффузные болезни соединительной ткани, амилоидоз, сепсис и др.). Это позволило объединить данные взаимообусловленные состояния под термином «кардиоренальный синдром» [24]. В его патогенезе принимают участие гемодинамические нарушения, нейрогуморальная активация, эндотелиальная дисфункция и другие механизмы. В числе последних большое значение отводится НПВП ввиду вызываемых ингибиторами синтеза ЦОГ спазма сосудов почек, прямого или иммунного токсического действия на почечную ткань, а также усиления ренального ишемического эффекта при совместном

назначении с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ) / сартанами [25]. С учетом применения и-АПФ / сартанов подавляющим числом кардиологических пациентов, надо понимать, что НПВП, скорее всего, будут назначены на их фоне, поэтому риск поражения почек в данной ситуации будет высоким. Степень нарушения функций почек при использовании НПВП варьирует от незначительного повышения уровня креатинина в крови до анурии [2]. Однозначно худший прогноз в виде резкого прогрессирования почечной недостаточности отмечается при назначении НПВП у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² [5]. Вот почему в контексте нивелирования нефротоксичности НПВП у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями следует строго следовать инструкции по применению препаратов с четким определением показаний и противопоказаний к их назначению, а также стараться избегать применения данных ЛС в высоких дозах.

Врачу-кардиологу необходимо всегда помнить о том, что НПВП могут значительно снижать эффективность практически всех антигипертензивных препаратов, что сопровождается подъемом артериального давления [21]; помимо увеличения риска развития тромботических осложнений – существенно повышать вероятность возникновения фибрилляции предсердий [4]; у больных с хронической сердечной недостаточностью – увеличивать частоту декомпенсаций вследствие ослабления терапевтического действия и-АПФ и диуретиков; на фоне сопутствующего приема антитромбоцитарных и антитромботических препаратов – повышать риск кровотечений, сердечных гликозидов – угнетать их кардиотропные эффекты с усугублением сердечной недостаточности, а также снижать скорость клубочковой фильтрации и увеличивать концентрацию сердечных гликозидов в плазме крови с повышением риска токсичности последних [2]. Поэтому использование НПВП у больных с кардиологической патологией должно ограничиваться коротким курсом терапии – 3–5 дней с назначением минимально эффективных доз во избежание дестабилизации состояния ССС и развития нежелательных системных эффектов.

В настоящее время на основании вышеизложенных особенностей действия классических НПВП выделить среди них абсолютно безопасный препарат для использования в кардиологии весьма затруднительно. Однако, проблеме высокого риска ССО, развивающихся при ингибировании ЦОГ, можно решить с помощью активного внедрения в практическую деятельность современных поколений неселективных ингибиторов ЦОГ-1 и ЦОГ-2, которые, благодаря передовым технологиям создания ЛС, оптимизированы по профилю переносимости. Примером такого препарата может служить водорастворимая соль правовращающегося S-энантиомера кетопрофена – декскетопрофена трометамол [26] (Декскетопрофен-СЗ, «Северная звезда», Россия).

Как известно, рацемический кетопрофен является одним из самых сильных ингибиторов синтеза простагландинов *in vitro*. Он представляет собой смесь равных количеств двух энантиомеров – фармакологически активного правовращающегося S(+)-энантиомера и неактивного левовращающегося R(-)-энантиомера. Присутствие последнего в препарате обуславливает высокую дозу и повышение риска токсичности ЛС. S(+)-энантиомер кетопрофена в организме человека не метаболизируется с образованием R(-)-энантиомера кетопрофена, тем самым позиционируя себя как самостоятельный безопасный препарат. Декскетопрофена трометамол в таблетках быстро всасывается – время достижения его максимальной концентрации в плазме (t_{max}) составляет от 0,25 до 0,75 часа, в то время как для рацемического кетопрофена – от 0,5 до 3,0 часа. Это обеспечиваеткратно меньшие терапевтические дозы декскетопрофена трометамола и дополнительно уменьшает частоту побочных эффектов препарата [27].

Декскетопрофена трометамол широко известен как препарат с быстрым и мощным анальгетическим действием – вне зависимости от способа введения уже через 30 минут развивается выраженный обезболивающий эффект, продолжительность которого длится до 4–6 часов [28]. Это позволяет использовать препарат как в таблетированных, так и в инъекционных лекарственных формах для купирования болевого синдрома различного генеза,

в частности, при острых скелетно-мышечных болевых синдромах [29] травматического [30] и нетравматического генеза [31], острой послеоперационной боли [32, 33], включая стоматологические хирургические вмешательства [34], со снижением потребления опиоидов в послеоперационном периоде до 45% [35–37], почечной колике [38], дисменорее [39], мигрени [40] и других состояниях. Сегодня также сформирована большая доказательная база на основе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по высокой противовоспалительной и жаропонижающей эффективности декскетопрофена трометамола. Так, в исследовании S. Ozdemir и соавт. (2015) получены убедительные данные клинической результативности декскетопрофена трометамола в качестве симптоматического препарата при инфекциях верхних дыхательных путей [41].

В последние годы опубликовано много работ и по системным эффектам декскетопрофена трометамола. В частности, имеются сведения об отсутствии негативного влияния декскетопрофена трометамола на хрящевую ткань [42], в то время как классические неселективные НПВП снижают синтез гликозаминогликанов, необходимых для регенерации хряща, что затрудняет в последующем контроль болевого синдрома [43, 45].

У декскетопрофена трометамола описан лечебный эффект при карциноме [46] и саркоме [47] благодаря ингибирующему влиянию на простагландины, которое обеспечивает в конечном итоге снижение давления опухоли на окружающие ткани и уменьшение риска их некротизации. Это позволяет рассмотреть вопрос о комбинации декскетопрофена трометамола с противоопухолевыми препаратами, опиоидами для ослабления болевой реакции, сокращения кратности приема и дозировки ЛС, предупреждения развития и ограничения выраженности побочных эффектов фармакотерапии, улучшения прогноза заболевания.

В современной научной литературе также сообщаются данные о влиянии периоперационной анальгезии декскетопрофеном трометамолом, сопровождавшей эктомию карциномы легких, на функциональную активность иммунных клеток в постоперационном

периоде в виде увеличения в спленоцитах уровня экспрессии гена ключевого иммуномодулятора – провоспалительного интерферона гамма на 40% по сравнению с анальгезией омнопном ($p < 0,05$) [48]. Результаты проведенного исследования указывают на возможность не только симптоматической, но и патогенетической коррекции онкопроцесса при назначении декскетопрофена трометамола.

Ряд экспериментальных наблюдений, посвященных проблеме эндометриоза, выявили, что на фоне приема декскетопрофена трометамола наблюдается значительное макро- и микроскопическое уменьшение размеров эндометриоидных кист [49, 50].

Сегодня декскетопрофена трометамол рассматривается как успешный представитель нового поколения ингибиторов ЦОГ, который применяется в различных областях медицины благодаря оптимальным фармакодинамическим параметрам и доказанной безопасности.

Многочисленные исследования декскетопрофена трометамола продемонстрировали значительно лучшую переносимость препарата, чем у его фармакологического предшественника – кетопрофена. Было установлено, что, по сравнению с рацемическим кетопрофеном, декскетопрофена трометамол вызывает меньшую частоту диспепсических явлений [27], инсомнии, угнетения центральной нервной системы [51]. Для декскетопрофена трометамола нехарактерно взаимодействие с АСК, поскольку даже рацемат лишен этого эффекта [52], что делает профилактику тромбозов с помощью АСК у кардиологических больных, по тем или иным причинам принимающих декскетопрофена трометамол, стабильной и прогнозируемой. Согласно данным метаанализа 35 плацебо-контролируемых исследований по изучению эффективности и безопасности декскетопрофена трометамола, включавшего 6380 пациентов, на фоне приема препарата не было отмечено ни одного эпизода таких серьезных осложнений, как кровотечение из ЖКТ, ОИМ, инсульт или гибель пациента [53]. Низкий риск ССО, вызываемых декскетопрофеном трометамолом, также установлен

в испанском описательном перекрестном исследовании A. Navarro-Martínez и соавт. (2015), включавшем 2795 пациентов с СД [54], и в обзорной статье C. Sostres, A. Lanas (2016), в которой, помимо благоприятной переносимости декскетопрофена трометамола со стороны ССС, отмечено отсутствие у препарата гастроинтестинальной токсичности [55]. Также есть точка зрения ряда авторов, которые считают, что по частоте нежелательных явлений декскетопрофена трометамол аналогичен плацебо [27].

Декскетопрофена трометамол – изученный препарат, однако в силу многогранности действия и высокой безопасности в числе прочих НПВП попытки исследовать его феномен продолжаются, интерес к препарату остается по-прежнему высоким, в связи с чем диапазон научных исследований данного ЛС постоянно расширяется.

Таким образом, принимая во внимание наличие у декскетопрофена трометамола низкого риска ССО и удовлетворительную переносимость со стороны других органов и систем, перед препаратом открываются широкие перспективы использования в кардиологической практике в качестве симптоматического ЛС. У пациентов из групп высокого риска поражения ЖКТ, ССС, почек следует рассмотреть возможность назначения декскетопрофена трометамола (Декскетопрофен СЗ, «Северная звезда», Россия) с учетом разработанных стратегий профилактики подобных осложнений в виде назначения минимальных эффективных доз препарата на минимальный необходимый курс терапии совместно с ЛС гастроинтестинальной защиты, исключив при этом потенциально неблагоприятные лекарственные взаимодействия.

Список литературы

1. Ketova G. G., Barysheva V. O. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in therapeutic practice: nimesulide in focus. *Medical advice*. 2018; 18: 56–60. [Russian: Кетова Г.Г., Барышева В.О. Нестероидные противовоспалительные препараты в терапевтической практике: в фокусе нимесулид. *Медицинский совет*. 2018; 18: 56–60]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-18-56-61.
2. *Clinical Pharmacology / Edited by V. G. Kukes, D. A. Sychev. Textbook. 6th edition, revised and supplemented. – M.: GEOTAR-Media, 2018: 1024 p.* [Russian: Клиническая фармакология / Под редакцией В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. Учебник. 6-е издание, исправленное и дополненное. – М.: «ГЕОТАР-Медиа», 2018: 1024 с.] ISBN 978-5-9704-4523-5.
3. Karateev A. E. Meloxicam: «golden mean» of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Therapeutic archive*. 2014; 86(5): 99–105. [Russian: Каратеев А.Е. Мелоксикам: «золотая середина» нестероидных противовоспалительных препаратов. *Терапевтический архив*. 2014; 86(5): 99–105].
4. Morozova T. E., Shmarova D. G., Rykova S. M. The choice of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with

- rheumatologic profile with concomitant cardiovascular diseases. *Attending doctor*. 2016; 7 (16): 39–45. [Russian: Морозова Т.Е., Шмарова Д.Г., Рыкова С.М. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов у больных ревматологического профиля с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Лечащий врач*. 2016; 7 (16): 39–45]
- Bollen W.W., Krüger K., Reiter-Niesert S., Stichtenoth D.O.; Kommission Pharmakotherapie der DGRh. DGRh recommendations for the implementation of current security aspects in the NSAID treatment of musculoskeletal pain. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2016; 75 (1): 103–116. DOI: 10.1007/s00393-015-0018-6.
 - Warner T.D., Mitchell J.A. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *The FASEB Journal*. 2004; 18 (7): 790–804. DOI: 10.1096/fj.03-0645rev.
 - Belousov D.A., Afanas'yeva E.V. Cost-minimization analysis of application acetylsalicylic acid in cardiac elderly patients. *Good Clinical Practice*. 2015; 1: 3–8. [Russian: Белоусов Д.А., Афанасьева Е.В. Анализ (минимизации затрат) применения препаратов ацетилсалициловой кислоты у кардиологических пациентов пожилого возраста. *Качественная клиническая практика*. 2015; 1: 3–8]
 - Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Timofeev V.T., Shemetov D.A. Back pain in the practice of a therapist: management tactics. *treatment. General medicine*. 2017; 1: 16–23. [Russian: Шостак Н.А., Правдук Н.Г., Тимофеев В.Т., Шеметов Д.А. Боль в спине в практике терапевта: тактика ведения, лечение. *Лечебное дело*. 2017; 1: 16–23]
 - Shostak N.A., Klimenko A.A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs – modern aspects of their use. *Clinician*. 2013; 3–4: 53–61. [Russian: Шостак Н.А., Клименко А.А. Нестероидные противовоспалительные препараты – современные аспекты их применения. *Клиницист*. 2013; 3–4: 53–61]
 - Wang X., Tian H.J., Yang H.K., Wanyan P., Peng Y.J. Meta-analysis: cyclooxygenase-2 inhibitors are no better than nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs with proton pump inhibitors in regard to gastrointestinal adverse events in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2011; 23 (10): 876–880. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328349de81.
 - Bombardier C., Laine L., Reicin A., Shapiro D., Burgos-Vargas R., David B. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *The New England Journal of Medicine*. 2000; 343 (21): 1520–1528. DOI: 10.1056/NEJM200011233432103.
 - Rouhi A.M. Oxidized Anion May Have Role In Vioxx Toxicity. *Chemical & Engineering News*. 2005; 83 (3): 15. DOI: 10.1021/cen-v083n003.p015a.
 - Nussmeier N.A., Whelton A.A., Brown M.T., Langford R.M., Hoefl A., Parlow J.L. et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 352 (11): 1081–1091. DOI: 10.1056/NEJMoa050330.
 - From Jenkins J.K. and Seligman P.J.; through Galson S. Memorandum: Analysis and recommendations for Agency action regarding nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. 2005, April 6; 19 p. Available on: <https://search.usa.gov/search?query=Valdecoxib&affiliate=tda>
 - Decision of the European Medicines Agency concerning COX-2 inhibitors. Press Office, London, dated 27 June 2005 № EMEA/207766/2005. Medical newspaper «Health Ukraine». 2005; 125 (General therapy number). Available on: <https://health-ua.com/article/18221-reshenie-evropejskogo-agentstva-po-lekarstvennym-preparatam-v-otnoshenii-nibitorov-koif-2>. [Russian: Решение Европейского агентства по лекарственным препаратам в отношении ингибиторов ЦОГ-2. Пресс-офис, Лондон, 27 июня 2005 г., № документа: EMEA/207766/2005. Медицинская газета «Здоров'я України». 2005; 125 (Общетеραπεvтический номер). Available on: <https://health-ua.com/article/18221-reshenie-evropejskogo-agentstva-po-lekarstvennym-preparatam-v-otnoshenii-n>]
 - Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N., Ivashkin V.T., Chichasova N.V., Alekseeva L.I. et al. Clinical guidelines 'Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice'. *Modern Rheumatology Journal*. 2015; 9 (1): 4–23. [Russian: Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Иващенко В.Т., Чичасова Н.В., Алексеева Л.И. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015; 9 (1): 4–23]. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-2.
 - Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesilainen R., Grönroos J.M., Klaukka T., Idänpään-Heikkilä J.E. et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *European Heart Journal*. 2006; 27 (14): 1657–1663. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl053.
 - Acute coronary syndrome without ST segment elevation of the electrocardiogram. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. Available on: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/1016>. [Russian: Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекоменда-
 - ции Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/1016>]
 - Acute myocardial infarction with elevation of the ST segment of the electrocardiogram. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. Available on: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/135>. [Russian: Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/135>]
 - Stable ischemic heart disease. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. Available on: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/133>. [Russian: Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/133>]
 - Arterial hypertension in adults. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020; 162 p. Available on: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/687>. [Russian: Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020; 162 с. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/687>]
 - Catella-Lawson F., Reilly M.P., Kapoor S.C., Cucchiara A.J., DeMarco S., Tournier B. et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effect of aspirin. *The New England Journal of Medicine*. 2001; 345 (25): 1809–1817. DOI: 10.1056/NEJMoa003199.
 - Capone M.L., Sculli M.G., Tacconelli S., Grana M., Riccitielli E., Renda G. et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 45 (8): 1295–1301. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.045.
 - Mutovina Z. Yu., Zagrebneva A.I., Galushko E.A., Gordeeva A.V. Cardiorenal syndrome in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019; 13 (3): 82–86. [Russian: Мутвина З.Ю., Загребнева А.И., Галушко Е.А., Гордеева А.В. Кардиоренальный синдром у больных ревматоидным артритом. *Современная ревматология*. 2019; 13 (3): 82–86]. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-82-86.
 - Reznik E.V., Nikitin I.G. Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (Part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology (literature review). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019; 9 (1): 5–22. [Russian: Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (Часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архив внутренней медицины*. 2019; 9 (1): 5–22]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22.
 - Rossi P., Paoli P., Ienco A., Biagi D., Valleri M., Conti L. A new crystal form of the NSAID dextetoprofen. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*. 2019; 75 (Pt 6): 783–792. DOI: 10.1107/S2053229619006533.
 - Mauléon D., Artigas R., García M.L., Carganico G. Pre-clinical and clinical development of dextetoprofen. *Drugs*. 1996; 52 (Suppl. 5): 24–45; discussion 45–46. DOI: 10.2165/00003495-19960525-00005.
 - Karateev A.E. Modern means of effective control of acute pain: dextetoprofen. *Difficult patient*. 2015; 13 (10–11): 24–31. [Russian: Каратеев А.Е. Современные средства эффективного контроля острой боли: дексететопрофен. *Трудный пациент*. 2015; 13 (10–11): 24–31]
 - Shavlovskaya O.A. Dextetoprofen trometamol in dorsalgia treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016; 116 (9): 88–92. [Russian: Шавловская О.А. Дексететопрофена трометамол в терапии dorsalgia. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 116 (9): 88–92]. DOI: 10.17116/jnevro20161169188-92.
 - Yilmaz A., Sabirli R., Ozen M., Turkuer I., Erdur B., Arkan C. et al. Intravenous paracetamol versus dextetoprofen in acute musculoskeletal trauma in the emergency department: A randomized clinical trial. *American Journal of Emergency Medicine*. 2019; 37(5): 902–908. DOI: 10.1016/j.ajem.2018.08.023.
 - Demirozdogul E., Yilmaz A., Ozen M., Turkuer I., Seyit M., Arkan C. Intravenous dextetoprofen versus paracetamol in non-traumatic musculoskeletal pain in the emergency department: a randomized clinical trial. *American Journal of Emergency Medicine*. 2019; 37 (12): 2136–2142. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.01.040.
 - Gaskell H.D., Derry Sh., Wiffen Ph.J., Moore R.A. Single dose oral ketoprofen or dextetoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; 5 (5): CD007355. DOI: 10.1002/14651858.CD007355.pub3.
 - Esparzo-Villalpando V., Pozos-Guillén A., Masuoka-Ito D., Galdán-Fonseca C., Chavarria-Bolaños D. Analgesic efficacy of preoperative dextetoprofen trometamol: A systematic review and meta-analysis. *Drug Development Research*. 2018; 79 (2): 47–57. DOI: 10.1002/drj.21419.
 - Sánchez-Pérez A., Muñoz-Peñalver J., Moya-Villaescusa M.J., Sánchez-Matás C. Effects of the Preoperative Administration of Dextetoprofen Trometamol on Pain and Swelling After Implant Surgery: A Randomized, Double-Blind Controlled Trial. *Journal of Oral Implantology*. 2018; 44 (2): 122–129. DOI: 10.1563/aaid-joi-D-17-00185.
 - Gutiérrez-Bautista A.J., Morgaz J., Granados M.D.M., Gómez-Villamandos R.J., Domínguez J.M., Fernández-Sarmiento J.A. et al. Evaluation and comparison of postoperative analgesic effects of dextetoprofen and methadone in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2018; 45 (6): 820–830. DOI: 10.1016/j.vaa.2018.06.016.
 - Hanna M., Moon J.Y. A review of dextetoprofen trometamol in acute pain. *Current Medical Research and Opinion*. 2019; 35 (2): 189–202. DOI: 10.1080/03007995.2018.1457016.
 - Ahiskalioglu A., Yayik A.M., Demir U., Ahiskalioglu E.O., Celik E.C., Ekinci M. et al. Preemptive Analgesic Efficacy of the Ultrasound-Guided Bilateral Superficial Serratus Plane Block on Postoperative Pain in Breast Reduction Surgery: A Prospective Randomized Controlled Study. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2020; 44 (1): 37–44. DOI: 10.1007/s00266-019-01542-y.
 - Al B., Sunar M.M., Zengin S., Sabak M., Bogan M., Can B. et al. Comparison of IV dextetoprofen trometamol, fentanyl, and paracetamol in the treatment of renal colic in the ED: a randomized controlled trial. *American Journal of Emergency Medicine*. 2018; 36 (4): 571–576. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.09.019.
 - Serinken M., Eken C., Karcioglu Ö. Intravenous Dextetoprofen versus Intravenous Paracetamol for Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. *Balkan Medical Journal*. 2018; 35 (4): 301–305. DOI: 10.4274/balkanmedj.2016.0536.
 - Karacabey S., Sanrı E., Yalcinli S., Akoglu H. Which is more effective for the treatment of Acute Migraine Attack: Dextetoprofen, Ibuprofen or Metoclopramide? *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2018; 34 (2): 418–423. DOI: 10.12669/pjms.342.13815.
 - Ozdemir S., Ozturk T.C., Metiner Y., Ak R., Ocal O. Evaluation of the prescriptions written for upper respiratory tract infections. *Northern Clinics of Istanbul*. 2015; 2 (2): 107–114. DOI: 10.14744/nci.2015.69885.
 - Hacıbeyoğlu G., Sarıtaş T.B., Sarıtaş Z.K., Korkmaz M., Sevimli A., Mehmetoğlu İ. et al. The determination of histopathological and biochemical effects of the rabbit knee joint injected dextetoprofen trometamol. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2015; 29 (1): 79–85. DOI: 10.1111/fcp.12074.
 - Chichasova N.V. The problem of pain in osteoarthritis. *Attending doctor*. 2007; 2: 50–56. [Russian: Чичасова Н.В. Проблема боли при остеоартрозе. *Лечащий врач*. 2007; 2: 50–56]
 - Ostensen M. Cartilage changes in arthritis do non-steroidal antiinflammatories have positive or negative effects? *Tidsskriftet Den Norske Lægeforening*. 1991; 111 (7): 838–840.
 - Ding Ch., Cucitini F., Jones G. Do NSAIDs affect longitudinal changes in knee cartilage volume and knee cartilage defects in older adults? *The American Journal of Medicine*. 2009; 122 (9): 836–842. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.03.022.
 - Coban Ö., Değim Z. Development of Nanococleates Containing Erlotinib HCl and Dextetoprofen Trometamol and Evaluation of In Vitro Characteristic Properties. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018; 15 (1): 16–21. DOI: 10.4274/tjps.83803.
 - Coban Ö., Değim Z., Yılmaz Ş., Altıntaş L., Arsoy T., Sözmen M. Efficacy of targeted liposomes and nanococleates containing imatinib plus dextetoprofen against fibrosarcoma. *Drug Development Research*. 2019; 80 (5): 556–565. DOI: 10.1002/ddr.21530.
 - Sydar R.E., Khranovska N.M., Skachkova O.V., Skivka L.M. The effect of perioperative analgesic drugs omnopon and dextetoprofen on the functional activity of immune cells in murine model of tumor surgery. *Ukrainian biochemical journal*. 2016; 88 (4): 40–47. DOI: 10.15407/ubj88.04.040.
 - Kilico I., Kokcu A., Keleş M., Kandemir B. Regression of experimentally induced endometriosis with a new selective cyclooxygenase-2 enzyme inhibitor. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2014; 77 (1): 35–39. DOI: 10.1159/000356686.
 - Lai Z.Z., Yang H.L., Ha S.Y., Chang K.K., Mei J., Zhou W.J. et al. Cyclooxygenase-2 in Endometriosis. *International Journal of Biological Sciences*. 2019; 15 (13): 2783–2797. DOI: 10.7150/ijbs.35128.
 - Rodríguez M.J., Arbós R.M., Amaro S.R. Dextetoprofen trometamol: clinical evidence supporting its role as a painkiller. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2008; 8 (11): 1625–1640. DOI: 10.1586/14737175.8.11.1625.
 - Van Salingen R.M., Rosenstein E.D., Mihăilescu G., Drejka M.L., Kali A., Cohen A.J. et al. Comparison of the effects of ketoprofen on platelet function in the presence and absence of aspirin. *The American Journal of Medicine*. 2001; 111 (4): 285–289. DOI: 10.1016/S0002-9343(01)00838-5.
 - Moore R.A., Barden J. Systematic review of dextetoprofen in acute and chronic pain. *BioMed Central Clinical Pharmacology*. 2008; 31 (8): 11. DOI: 10.1186/1472-6904-8-11.
 - Navarro-Martínez A., Vidal-Martínez M., García-Rosa I., Lázaro-Gómez M.J., Brolans-Román J. Profile of prescription and adequacy of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs in diabetic patients. *Revista de Calidad Asistencial*. 2015; 30 (5): 256–264. DOI: 10.1016/j.cal.2015.06.007.
 - Sostres C., Lanás A. Appropriate prescription, adherence and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Medicina Clínica (Barcelona)*. 2016; 146 (6): 267–272. DOI: 10.1016/j.medcl.2015.09.022.

