

Количественная и качественная оценка риска осложнений при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов как основа формирования рекомендаций по их контролю и профилактике

А.Е. Каратеев

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой РАМН», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) были и остаются основным средством купирования острой и контроля хронической боли в терапевтической практике. Однако эти препараты могут вызывать серьезные осложнения, что существенно сдерживает их применение. Практические врачи нуждаются в четких и обоснованных рекомендациях по назначению НПВП в зависимости от наличия коморбидной патологии и факторов риска со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Ведущие мировые эксперты до настоящего времени активно занимаются данной проблемой. В статье рассмотрены основные аспекты эффективности и безопасности НПВП, проведена градация факторов риска по их значимости и предложен алгоритм рационального назначения этих препаратов, включая меры профилактики возможных осложнений.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев aekarateev@rambler.ru

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; НПВП-гастропатия; сердечно-сосудистые осложнения; профилактика; цекоксиб; напроксен; ингибиторы протонной помпы; низкие дозы аспирина.

Для ссылки: Каратеев АЕ. Количественная и качественная оценка риска осложнений при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов как основа формирования рекомендаций по их контролю и профилактике. Современная ревматология. 2014;(1):64–72.

Quantification and qualification of complication risks at use of non-steroid anti-inflammatory drugs as a basis for recommendations on their use and prophylaxis

A.E. Karateev

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kashirskoye shosse 34A, Moscow, 115522 Russia

Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) were and still remain the main means for arresting acute and controlling chronic pains in therapeutic practice. However, serious complications that may be caused by these drugs essentially limit their application. Therapists need distinct and reasonable guidelines on NSAID prescription depending on presence of a comorbid pathology and risk factors associated with the gastrointestinal tract and cardiovascular system. World renowned experts have been actively studying this problem. The main aspects of NSAID efficiency and safety are discussed in this study; the risk factors are ranked according to their significance; and an algorithm of reasonable drug prescription, including prevention of potential complications, is proposed.

Keywords: non-steroid anti-inflammatory drugs; NSAID-gastropathy; cardiovascular complications; prophylaxis; celecoxib; naproxen; proton pump inhibitors; low-dose aspirin.

Contacts: Andrey Karateev; aekarateev@rambler.ru

Reference: Karateev AE. Quantification and qualification of complication risks at use of non-steroid anti-inflammatory drugs as a basis for recommendations on their use and prophylaxis. Modern Rheumatology Journal. 2014;(1):64–72.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-64-72>

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – важнейший инструмент анальгетической терапии. Комбинация обезболивающего, противовоспалительного и жаропонижающего действия определяет очевидное преимущество этих препаратов по сравнению с другими анальгетиками, такими как парацетамол и опиоиды. НПВП особенно необходимы пациентам с хронической болью, страдающим распространенными ревматическими заболеваниями – остеоартрозом (ОА), ревматоидным артритом (РА), серонегативными спондилитами (ССА) и дорсалгией [1–3].

К сожалению, НПВП могут вызывать серьезные осложнения, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС). Эта патология относится к класс-специфическим побочным эффектам, в большей или меньшей степени характерна для всех НПВП и связана с их влиянием на синтез эйкозаноидов (метаболитов арахидоновой кислоты) – простагландинов, простаглицлина и тромбосана А₂. К важнейшим осложнениям относятся так называемая НПВП-гастропатия (патология верхних отделов ЖКТ, проявляющаяся клинически выра-

П Р О Б Л Е М А

женными язвами, кровотечением и перфорацией) и кардио-васкулярные катастрофы (инфаркт миокарда, ишемический инсульт и внезапная коронарная смерть). Согласно многолетней статистике, такие осложнения возникают примерно у 1 из 100 больных, регулярно принимающих НПВП [1–5].

Поскольку НПВП используются очень широко, а основные их «потребители» — лица пожилого возраста, большинство из которых имеют неблагоприятный коморбидный фон, предупреждение данной патологии является серьезной медицинской и социальной задачей. Однако эта задача, несмотря на широкое информирование врачей о необходимости взвешенного подхода и соблюдения определенных мер предосторожности при назначении НПВП, пока далека от решения.

Одной из основных проблем, ограничивающих эффективность профилактики, является отсутствие четкого представления о «целевых группах» больных, нуждающихся в активном контроле и назначении специальных средств, снижающих негативное влияние НПВП. Нередко приходится наблюдать ситуацию, когда пациенты, имеющие очевидно высокий риск осложнений, например язвенный анамнез или ишемическую болезнь сердца (ИБС), принимают потенциально опасные неселективные НПВП (н-НПВП) без какой-либо профилактики. При этом многие молодые пациенты без клинически выраженной сопутствующей патологии из-за надуманных опасений врачей получают явно малоэффективные, низкие дозы наиболее безопасных НПВП в сочетании с гастропротекторами и т. д.

Рациональное, с точки зрения соблюдения баланса эффективности и безопасности, применение НПВП в каждом конкретном случае должно основываться не на эмпирическом опыте отдельного врача, а на четких рекомендациях, базирующихся на систематическом анализе данных современных клинических и эпидемиологических исследований. Наилучшим способом систематизации наших знаний в этой области следует считать создание короткого и ясного, основанного на принципах доказательной медицины **алгоритма назначения НПВП**. Такой алгоритм, позволяющий быстро подобрать необходимую схему применения НПВП, представляет большую ценность для реальной клинической практики. Он существенно облегчит работу врача и позволит избежать ошибок, связанных с недостаточной или чрезмерной (необоснованной уровнем риска) профилактикой осложнений.

Этот вопрос стал предметом обсуждения на Совете экспертов, проходившем в 14 июля 2013 г. в Братиславе (Словакия). В этом мероприятии, организованном при содействии компании Pfizer, приняли участие 9 представителей различных медицинских специальностей, которые в реальной практике сталкиваются с проблемой рационального применения НПВП и контроля связанных с ними побочных эффектов.

Подобный алгоритм уже был предложен американскими экспертами [6]. В дальнейшем эта тема получила развитие в создании «калькулятора» назначения НПВП, разработанного экспертами EULAR [7]. Российские ученые также не остались в стороне, предложив в 2009 г. свою тактику назначения НПВП в зависимости от наличия коморбидной патологии и факторов риска [8]. Однако многие вопросы назначения НПВП остаются спорными, а применение соответствующих алгоритмов не стало повседневной практикой.

В настоящей статье мы хотели бы представить собственные соображения по данному вопросу.

Эффективность НПВП

Первое положение, которое следует принять для создания системного алгоритма, связано с терапевтической ценностью НПВП. Многие эксперты рекомендуют использовать в качестве обезболивающего средства первой линии парацетамол как достаточно действенный анальгетик, обладающий хорошей переносимостью. В частности, этот препарат рекомендован для симптоматического лечения ОА экспертами Ассоциации ревматологов России, Американской коллегии ревматологов и EULAR [9–11]. Однако сегодня хорошо известно, что НПВП значительно эффективнее парацетамола [12]. При ряде заболеваний, например при РА и ССА, целесообразность назначения последнего для купирования боли вообще вызывает серьезные сомнения, хотя применение «простых анальгетиков» рекомендуется рядом экспертов для лечения боли в спине, тем не менее доказательств эффективности парацетамола при этой патологии явно недостаточно [13].

Преимущества НПВП иллюстрирует работа американских ученых Т. Pincus и соавт. [14], которые проанализировали результаты двух однотипных перекрестных 12-недельных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) PACES-a и PACES-b. В них проводилось сравнение эффективности цефекоксиба 200 мг, парацетамола 4 г/сут и плацебо у 1080 больных ОА коленных или тазобедренных суставов. Суммарная эффективность цефекоксиба, оцененная по динамике индекса WOMAC, оказалась примерно на 40% выше, чем у парацетамола ($p < 0,05$); при этом сами пациенты значительно чаще отдавали предпочтение цефекоксибу, чем парацетамолу — 53% против 24% ($p < 0,001$) в PACES-a и 50% против 32% ($p = 0,009$) в PACES-b.

Наличие противовоспалительной активности определяет преимущество НПВП перед опиоидами. В настоящее время опиоидные анальгетики почти недоступны российским врачам для купирования боли вне анестезиологической и онкологической практики из-за неоправданных ограничений, наложенных контролирующими органами на их медицинское использование. Однако в западных странах (особенно в США) они применяются очень широко, в том числе для симптоматической терапии ОА и боли в спине. Имеется большое количество работ, в которых проводилось прямое сравнение действия НПВП и «мягких» опиоидных анальгетиков, таких как трамадол, при хронических заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Практически всегда НПВП характеризовались столь же выраженным (или даже более высоким) клиническим эффектом и суммарно лучшей переносимостью.

Таким сравнением стали два РКИ, проведенных по единому плану J. O'Donnell и соавт. [15]. Исследуемую группу составили 1598 пациентов, страдавших хронической болью в нижней части спины, которым был назначен цефекоксиб по 200 мг 2 раза в день или трамадол по 50 мг 4 раза в день сроком на 6 нед. Основным критерием оценки эффективности являлся благоприятный ответ на лечение, под которым подразумевалось уменьшение боли $\geq 30\%$ от исходного уровня на момент окончания исследования. В обоих исследованиях цефекоксиб отчетливо продемонстрировал большее облегчение страданий, чем трамадол: в первом

П Р О Б Л Е М А

из них число пациентов, у которых отмечалось улучшение >30%, составило 63,2 и 49,9%, во втором – 64,1 и 55,1% ($p=0,001$). При этом число побочных эффектов на фоне приема трамадола было значительно выше – из-за лекарственных осложнений пришлось прервать лечение у 16% пациентов, получавших этот препарат, и лишь у 4%, принимавших цефекоксиб.

Монотерапия НПВП достаточно эффективна при острой боли, связанной с травмами и небольшими операциями. Так, S. Derry и R.A. Moore [16] провели метаанализ 8 РКИ (всего 1380 больных), в которых оценивали анальгетическое действие однократного приема цефекоксиба в дозе 200 и 400 мг у пациентов, перенесших небольшие хирургические вмешательства (преимущественно стоматологические). Согласно полученным данным, НПВП существенно превосходили плацебо: потребность в повторном обезболивании после применения цефекоксиба 200, 400 мг и плацебо возникала в среднем через 6,6; 8,4 и 2,3 ч. Индекс NNT – число больных, которых надо пролечить, чтобы получить значимое (как минимум на 50%) облегчение боли, – составил соответственно 4,2 и 2,5 для различных доз препарата.

Таким образом, НПВП имеют высокую терапевтическую ценность для российской медицинской практики как основной класс анальгетиков, используемый в самых разных областях медицины. Их значение особенно велико в свете современных представлений о негативном влиянии боли на организм человека. В настоящее время боль, особенно хроническая, рассматривается не просто как неприятный симптом, а как самостоятельная клиническая проблема. С ней связаны постоянно возрастающее и весьма существенное (на уровне популяции) число случаев стойкой потери трудоспособности, а также значимое повышение риска гибели пациентов. Поэтому у лечащего врача не должно быть сомнений при назначении НПВП: их использование не только целесообразно, но и прямо показано при выраженных болевых ощущениях. Но, конечно, перед назначением препаратов этой группы врач должен оценить риск возможных побочных эффектов.

Факторы риска

Очевидно, что подавляющее большинство эпизодов серьезных осложнений, связанных с приемом НПВП, возникает у лиц, имеющих к этому явную предрасположен-

ность. Опасность развития угрожающей жизни патологии ЖКТ и ССС намного выше при наличии определенных факторов риска, поэтому их учет составляет основу для планирования рациональной профилактики.

Прежде всего необходимо помнить о неравноценности различных факторов риска: одни из них ассоциируются с относительно умеренной, а другие – с высокой вероятностью развития осложнений; именно последние имеют наибольшее значение при планировании стратегии применения НПВП в каждом конкретном случае. Соответственно, наименьшей опасностью лекарственной патологии будет у пациентов, у которых отсутствуют факторы риска. Такая зависимость четко доказана для ЖКТ-осложнений: число эпизодов кровотечений, клинически выраженных язв и перфораций составляет у больных в группах высокого риска около 2–4 на 100 пациентов/лет, в группах низкого риска – <0,5 на 100 пациентов/лет [3–5].

В табл. 1 указаны основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений [5, 7, 17–19].

Наиболее важными факторами риска ЖКТ-осложнений являются: язвенный анамнез, под которым мы понимаем наличие клинически выраженной язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК), выявленной с помощью объективных методов диагностики (эндоскопическое исследование, рентгенография, визуальное обнаружение в ходе операции), наличие в анамнезе ЖКТ-кровотечения (включая случаи, когда источник кровотечения не выявлен) и сопутствующий прием препаратов, влияющих на свертывающую систему крови. Все другие факторы риска ассоциируются с меньшей вероятностью развития осложнений.

Значимость некоторых из этих факторов может вызвать дискуссию. Так, один из ведущих специалистов, профессор A. Lanas (Испания) [19], относит к их числу диспепсию, справедливо считая, что наличие тех или иных симптомов со стороны ЖКТ может оказаться проявлением не диагностированной ранее язвы. В то же время отсутствие четких инструментов объективизации данного симптома может приводить к необоснованному расширению круга лиц, для которых риск ЖКТ-осложнений будет оцениваться как высокий. Так, по данным зарубежных и отечественных исследований, диспепсия отмечается более чем у 30% пациентов, регулярно принимающих НПВП. Эти симптомы во многих случаях могут быть легко устранены путем подбора препа-

Таблица 1. Основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений

Риск осложнений	ЖКТ	ССС
Высокий	Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией) ЖКТ-кровотечение в анамнезе Прием НДА, иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов	ИБС* Инфаркт миокарда в анамнезе* Ишемический инсульт/ОИМ в анамнезе* СД 2-го типа* SCORE>5
Умеренный	Пожилыи возраст (≥65 лет) Диспепсия Курение Прием ГК Прием СИОЗС Инфицированность <i>H. pylori</i> Прием высоких доз НПВП или комбинации ≥2 препаратов этой группы (за исключением НДА)	SCORE 1–4

Примечание. * – без подсчета SCORE. НДА – низкие дозы аспирина; ОИМ – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; ГК – глюкокортикоиды; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

П Р О Б Л Е М А

ратов этой группы с наилучшей переносимостью или использования антацидных препаратов в режиме «по требованию». Но, разумеется, эти меры не могут быть отнесены к эффективной профилактике НПВП-гастропатии.

Нецелесообразно выделять в качестве важного фактора риска и использование высоких доз или комбинации различных НПВП. Конечно, такая практика существенно повышает опасность развития ЖКТ-осложнений, однако нельзя строить профилактику НПВП-гастропатии на основании этого фактора. Врач в этой ситуации должен тотчас устранить ошибку и назначить эти лекарства правильно, т. е. в терапевтической дозе и избегая совместного системного использования более одного препарата этой группы.

В оценке кардиоваскулярного риска за последнее время произошли изменения. В отличие от определения вероятности ЖКТ-осложнений по качественным параметрам (наличие того или иного фактора риска) при оценке кардиоваскулярного риска предлагается использовать прогрессивную количественную оценку с помощью таблицы SCORE (суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет) [19, 20]. Главными достоинствами этого метода являются учет нескольких «традиционных» факторов риска кардиоваскулярных осложнений и использование общепризнанного стандартного индекса. При этом, если у пациента имеется серьезная патология ССС — ИБС и перенесенные кардиоваскулярные катастрофы, а также СД 2-го типа, уровень риска автоматически оценивается как высокий.

Следует отметить, что артериальную гипертензию (АГ), наличие которой ранее рассматривали как самостоятельный фактор риска, теперь предлагается учитывать лишь как один из компонентов в оценке SCORE. Это может вызвать определенные возражения, ведь хорошо известно, что повышение артериального давления (АД) ассоциируется с нарастанием частоты кардиоваскулярных катастроф. Тем не менее новый подход имеет хорошее обоснование. Во-первых, значительное повышение риска осложнений у пациентов с АГ отмечается в том случае, когда имеются признаки атеросклероза, а значит, присутствуют иные неблагоприятные факторы (в частности, повышение уровня холестерина). Следует учесть, что повышение АД является важнейшей составляющей при расчете SCORE [20]. Поэтому, если у пациента старше 50 лет имеется высокое АД, то значение SCORE будет ≥ 2 даже в тех случаях, если другие факторы риска отсутствуют.

В то же время значение АГ как фактора риска снижают ее высокая популяционная частота (она встречается примерно у 40% «потребителей» НПВП) и широкие возможности ее медикаментозного контроля [21, 22]. Здесь напрашивается аналогия с диспепсией — это важный, но непостоянный и несамостоятельный фактор риска, поэтому строить систему профилактики осложнений НПВП в зависимости от его наличия было бы неправильно.

Однако при всем удобстве применения SCORE в качестве основного инструмента оценки кардиоваскулярного риска, связанного с НПВП, имеет очевидное ограничение. Это невозможность расчета данного индекса при первичном приеме больного, если он не имеет на руках биохимического анализа крови. Не зная уровень холестерина, нельзя использовать соответствующую таблицу. В то же время назначение НПВП относится к urgentным терапевтическим действиям. В самом деле, пациент не может и не должен терпеть боль, пока ему будет выполнен соответствующий

тест и врач сможет «правильно» оценить кардиоваскулярный риск. Поэтому, хотя оценка SCORE, несомненно, должна считаться стандартом расчета вероятности кардиоваскулярных осложнений, на первичном приеме врачу все же придется ориентироваться на данные анамнеза о наличии клинически выраженной патологии ССС.

Рациональная терапия НПВП должна строиться с учетом приведенных выше факторов риска; при этом следует принимать во внимание преимущества (переносимость и безопасность), отдельных представителей этой лекарственной группы, а также возможности медикаментозной профилактики.

Таким образом, можно представить три основных сценария применения НПВП:

- низкая вероятность развития осложнений — отсутствие факторов риска со стороны ЖКТ и SCORE=0. В этом случае можно использовать любые НПВП;
- умеренная вероятность развития осложнений — наличие «неглавных» факторов риска ЖКТ-осложнений и SCORE=1–4. У таких пациентов показано использование наиболее безопасных НПВП (целекоксиб у пациентов с факторами риска ЖКТ-осложнений, целекоксиб или напроксен у пациентов с факторами риска кардиоваскулярных осложнений) без дополнительной профилактики или других НПВП на фоне медикаментозной профилактики осложнений;
- высокая вероятность осложнений — наличие «главных» факторов риска ЖКТ-осложнений и SCORE ≥ 5 . В этой ситуации подход должен быть дифференцированным и предусматривать применение наиболее безопасных для ЖКТ или ССС препаратов в сочетании с активной медикаментозной профилактикой.

Конечно, подходы к профилактике НПВП-ассоциированных осложнений должны быть дифференцированными. Так, очень высокий риск кардиоваскулярных осложнений (например, пациент с ИБС и перенесенным инфарктом) является противопоказанием для использования любых НПВП. В этой ситуации назначают альтернативные анальгетики, такие как комбинация парацетамола и опиоидов, локальное применение НПВП и ГК (в виде внутри- и околоуставных инъекций).

**Профилактика НПВП-ассоциированных осложнений:
выбор наименее опасных НПВП**

Как было указано выше, серьезные побочные эффекты НПВП носят класс-специфический характер и проистекают из самой природы этой лекарственной группы. Тем не менее среди них можно выделить препараты, применение которых ассоциируется с наименьшим риском осложнений со стороны ЖКТ и ССС. Ведущие мировые эксперты единодушны в выборе этих «лидеров» — это напроксен и целекоксиб. Первый из них, по данным многочисленных клинических и эпидемиологических исследований, имеет наименьший кардиоваскулярный риск. Это подтверждают результаты недавно опубликованного метаанализа 31 РКИ (суммарно 116 429 больных), в которых изучалась кардиоваскулярная безопасность н-НПВП (напроксена, диклофенака, ибупрофена) и селективных НПВП — с-НПВП (целекоксиба, эторикоксиба, лумирококсиба и рофекоксиба); контролем служила группа плацебо. Критерием оценки являлась частота эпизодов инфаркта миокарда, инсульта и смерти вследствие кардиоваскулярных причин. Суммарный

П Р О Б Л Е М А

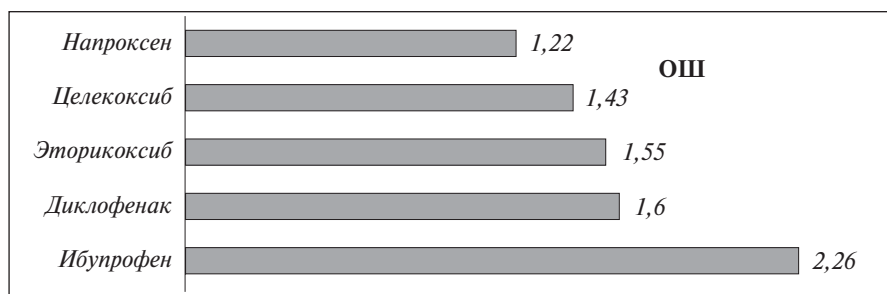


Рис. 1. Суммарный риск осложнений со стороны ССС (нефатальный инфаркт миокарда + нефатальный инсульт + гибель от сердечно-сосудистых осложнений) при использовании различных НПВП (метаанализ 31 РКИ, 116 429 больных) [23].
Здесь и на рис. 2, 3: ОШ – отношение шансов

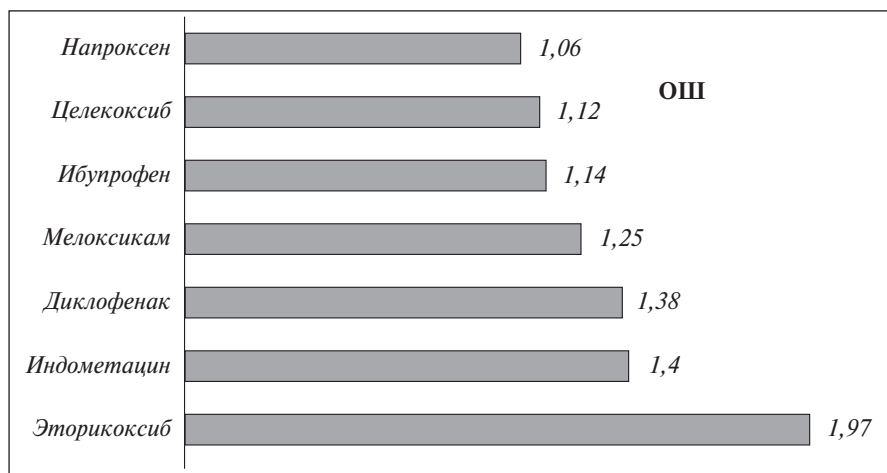


Рис. 2. Относительный риск развития инфаркта миокарда у пациентов, принимавших различные НПВП (данные метаанализа 25 популяционных исследований)[24]

риск этих осложнений (число нефатальных инфарктов + нефатальных инсультов + всех случаев гибели из-за сердечно-сосудистых катастроф) был наиболее низким для напроксена [23] (рис.1).

Аналогичные данные получены в метаанализе 25 популяционных исследований, проведенных в 18 независимых популяциях и представляющих индивидуальный риск сердечно-сосудистых осложнений при использовании различных НПВП. Критерием оценки стала частота фатального и нефатального инфаркта миокарда, который развился примерно у 100 000 пациентов. Для напроксена, как и ожидалось, был показан наименьший риск (ОШ 1,06; ДИ 0,94–1,2) [24] (рис.2).

Целекоксиб – несомненный стандарт гастроинтестинальной переносимости. Относительно низкий риск ЖКТ-осложнений при его использовании доказан серией масштабных клинических исследований и длительным опытом применения в реальной клинической практике. Данные клинических исследований, посвященных сравнительной безопасности целекоксиба, суммированы R. Moore и соавт. [25] в метаанализе 31 РКИ, проведенного к 2005 г. и включавшего 39 605 больных РА и ОА. В этих исследованиях зафиксировано 184 эпизода клинически выраженных язв и кровотечений. Было показано, что опасные ЖКТ-осложнения на фоне приема целекоксиба возникали более чем в 2 раза реже, чем при использовании н-НПВП: 0,4 и 0,9% соответственно.

Еще одним подтверждением преимущества целекоксиба стали результаты двух РКИ, в которых оценивалось появление язв желудка и/или ДПК на фоне приема целекоксиба 400 мг/сут, напроксена 1000 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут по данным эндоскопического исследования, которое проводилось всем больным. Исследуемые группы были представлены больными РА (n=659 и 400), период наблюдения составил 3 и 6 мес. За это время язвы были выявлены у 4 и 25% (p=0,001) и 4 и 15% пациентов (p=0,001) соответственно [26, 27].

Преимущество целекоксиба определяется не только низкой частотой НПВП-гастропатии, но и минимальным негативным влиянием на нижележащие отделы ЖКТ. Как известно, поражение тонкой кишки (НПВП-энтеропатия) является серьезным, хотя и трудно диагностируемым, осложнением при приеме НПВП [28, 29]. Самое частое проявление НПВП-энтеропатии – хроническая железодефицитная анемия (ЖДА), которая развивается на фоне повышения проницаемости и воспалительных изменений кишечной стенки. ЖДА оказывает существенное влияние на многие функции организма, прежде всего способствуя прогрессированию заболеваний ССС [30]. Поэтому современный подход к оценке суммарного

негативного влияния НПВП на ЖКТ включает, помимо оценки частоты развития язв желудка и/или ДПК, клинически выраженного ЖКТ-кровотечения и другой явной патологии, анализ эпизодов значимого снижения уровня гемоглобина. Такой подход использован G. Singh и соавт. [31] в метаанализе 52 РКИ (n=51 048), в которых целекоксиб сравнивали с плацебо и н-НПВП, преимущественно диклофенаком, ибупрофеном и напроксеном. Общая частота осложнений со стороны ЖКТ, включая ЖКТ-кровотечения и перфорации верхних и нижних отделов ЖКТ, язвы желудка и ДПК, а также ЖДА, составила на фоне приема целекоксиба 1,8%. Это было недостоверно выше, чем на фоне плацебо (1,2%), но гораздо меньше, чем при использовании н-НПВП (5,3%; p<0,0001).

Последним подтверждением преимущества целекоксиба стало открытое рандомизированное исследование GI-REASONS, в котором проводилось сравнение безопасности целекоксиба у 4035 больных ОА, получавших этот препарат в дозе 200 мг/сут в течение 6 мес [32]. Контроль составили 4032 больных ОА, которым назначали различные н-НПВП (преимущественно мелоксикам – 38%, напроксен – 17% и диклофенак – 15%). Особенности этой работы стали учет инфицированности *H. pylori* (выявлен у 33,6% обследованных), разрешение использовать гастропротекторы (ингибиторы протонной помпы – ИПП – и H₂-блокаторы получали 22,4 и 23,8% больных) и исключение пациентов, прини-

ПРОБЛЕМА

мавших НДА. Основным критерием безопасности была частота клинически выраженных гастроинтестинальных осложнений, к которым, с учетом современных представлений о системном негативном влиянии НПВП на пищеварительную систему, были отнесены и эпизоды снижения уровня гемоглобина >2 г/дл, которые можно было связать с повреждением слизистой оболочки ЖКТ. Установлено, что клинически значимая патология ЖКТ достоверно реже отмечалась при использовании цеλεкоксиба: 1,3 и 2,4% соответственно ($p < 0,001$).

Целекоксиб реже вызывает осложнения у пациентов с факторами риска ЖКТ-осложнений, чем н-НПВП в сочетании с мощным гастропротектором (ИПП). Это доказано в РКИ CONDOR [33], в котором 4481 больной РА или ОА с повышенным риском развития НПВП-гастропатии (язвенный анамнез или возраст старше 60 лет), но не инфицированный *H. pylori*, в течение 6 мес принимал целекоксиб 400 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут + омепразол 20 мг. Целекоксиб оказался существенно безопаснее, чем комбинация диклофенака и ИПП: язвы желудка/ДПК возникли у 5 и 20 больных, ЖДА – у 15 и 77, а отмена лечения из-за ЖКТ-осложнений потребовалась 6 и 8% соответственно ($p < 0,001$).

Низкий риск побочных эффектов со стороны ЖКТ при использовании целекоксиба подтверждается реальной клинической практикой, отражением которой являются данные популяционных исследований. Это показывают результаты метаанализа 28 эпидемиологических исследований (выполненных с января 1980 по май 2011 г.), в которых оценивался относительный риск развития ЖКТ-осложнений при использовании различных НПВП. Целекоксиб продемонстрировал минимальный относительный риск (ОР 1,45; ДИ 1,17–1,81). Опасность развития ЖКТ-осложнений была отчетливо выше при использовании ибупрофена (ОР 1,84; ДИ 1,54–2,20), диклофенака (ОР 3,34; ДИ 2,79–3,99), мелоксикама (ОР 3,47; ДИ 2,19–5,50), нимесулида (ОР 3,83; ДИ 3,2–4,6), кетопрофена (ОР 3,92; ДИ 2,70–5,69), напроксена (ОР 4,1; ДИ 3,22–5,23) и индометацина (ОР 4,14; ДИ 2,19–5,90). Справедливости ради нужно отметить, что столь же низкий риск ЖКТ-осложнений авторы настоящего исследования определили и для одного из представителей традиционных НПВП ацеклофенака (ОР 1,43; ДИ 0,65–3,15; рис.3) [34].

Важно отметить, что целекоксиб, хотя и относится к высокоселективным ЦОГ2-ингибиторам (коксибам), которые традиционно вызывают осторожность в плане кардиоваскулярных осложнений, тем не менее оказывает относительно незначительное влияние на ССС. Подтверждением этого являются результаты клинических и популяционных исследований, представленные выше (см. рис. 1, 2). Как видно, целекоксиб уверенно удерживает позицию препарата с минимальным риском кардиоваскулярных катастроф; по этому параметру он близок к наиболее «кардиобезопасному» НПВП напроксену [23, 24].

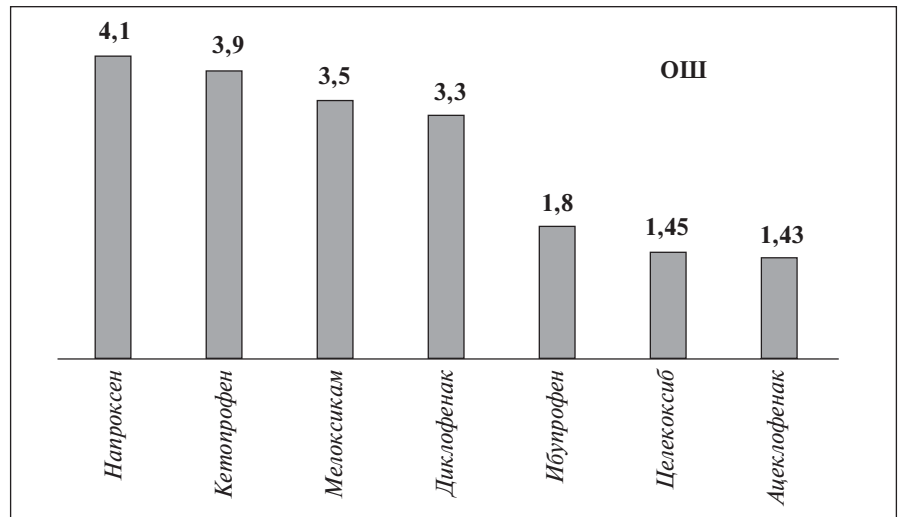


Рис. 3. Относительный риск развития ЖКТ-кровотечения при использовании различных НПВП (метаанализ 28 популяционных исследований) [34]

Медикаментозная профилактика

Опасность осложнений может быть существенно снижена с помощью медикаментозной профилактики. Основным средством контроля побочных эффектов НПВП со стороны верхних (но не дистальных!) отделов ЖКТ являются ИПП [5, 8, 17]. В настоящее время не вызывает сомнений способность этого класса гастропротекторов снижать частоту развития язв, ЖКТ-кровотечения и диспепсии, существенно улучшая субъективную переносимость НПВП. Однако ИПП следует использовать лишь при наличии четких показаний, поскольку они имеют собственные класс-специфические побочные эффекты – повышение риска кишечных инфекций, пневмоний, прогрессирования остеопороза и т. д. [35].

Аналогичны принципы медикаментозной профилактики и кардиоваскулярных осложнений. Здесь основным средством являются НДА, антитромботический эффект которых широко используется в кардиологии. Однако НДА целесообразно назначать лишь при наличии высокого риска; ведь у пациентов с низкой вероятностью тромботических осложнений соотношение пользы и возможного вреда, связанного с побочными эффектами аспирина, может оцениваться как неблагоприятное.

Применение НДА как средства профилактики НПВП-ассоциированных кардиоваскулярных осложнений имеет два серьезных ограничения. С одной стороны, использование НДА связано с резким повышением опасности развития ЖКТ-кровотечения (напомним, что использование НДА относится к главным факторам риска НПВП-гастропатии). С другой стороны, НПВП могут вступать с аспирином в негативное фармакологическое взаимодействие, что определяется их сродством к единой фармакологической мишени – ЦОГ1 тромбоцитов. Эта проблема возникает при использовании н-НПВП [36–39]. Однако для с-НПВП, в частности для целекоксиба, она неактуальна: в терапевтических дозах он не блокирует ЦОГ1, у него не может быть конкурентного антагонизма с НДА [40]. Это подтверждают данные клинических исследований. Так, P.A. Gladding и соавт. [41] оценивали влияние целекоксиба, напроксена, ибупрофена и плацебо на эффект НДА (325 мг) у 24 добровольцев. НПВП назначали за 2 ч до приема НДА, что создавало усло-

П Р О Б Л Е М А

вия для негативного фармакологического взаимодействия. Оно подтвердилось: через 22 ч после приема аспирина его антитромботический эффект был отчетливо ниже в группах н-НПВП (после приема ибупрофена он вообще отсутствовал!), но при этом был одинаковым и высоким у пациентов, получавших целекоксиб или плацебо. Таким образом, ряд экспертов считает, что при необходимости назначения НПВП больным, нуждающимся в приеме НДА, наиболее целесообразно использовать коксибы [42].

Медикаментозная профилактика может потребоваться даже в том случае, если пациент получает коксибы. Такая ситуация возникает у лиц, нуждающихся в приеме НПВП и имеющих очень высокий риск ЖКТ-осложнений (наличие в анамнезе осложненных язв или сочетания таких факторов, как язвенный анамнез и прием НДА). В этой ситуации целекоксиб необходимо комбинировать с ИПП.

По мнению многих экспертов, комбинация с-НПВП и ИПП безопаснее, чем комбинация н-НПВП и ИПП, или только с-НПВП [43, 44]. В качестве иллюстрации первого положения можно привести данные двух масштабных однотипных РКИ VENUS и PLUTO, в которых изучалась эффективность ИПП эзомепразола. В этих исследованиях 1469 больных с ревматическими заболеваниями и высоким риском ЖКТ-осложнений, не инфицированных *H. pylori*, в течение 6 мес принимали н-НПВП или коксибы под «прикрытием» эзомепразола (контролем было плацебо). Согласно полученным данным, эзомепразол в дозе 20 и 40 мг/сут эффективно предупреждал появление язв желудка и/или ДПК, при этом число пациентов, у которых развилось данное осложнение, было достоверно больше среди получавших н-НПВП + ИПП (суммарно 6,5%), чем среди получавших коксибы + ИПП (суммарно 2,7%) [45].

Преимущество комбинации коксиба и ИПП перед коксибом без гастропротектора показало исследование F. Chan и соавт. [46]. Исследование включало 441 пациента с ревматическими заболеваниями, у которого в анамнезе отмечалось серьезное ЖКТ-кровотечение. В течение 12 мес пациенты получали целекоксиб 400 мг/сут или целекоксиб 400 мг/сут + эзомепразол 20 мг. Критерием эффективной профилактики являлась частота рецидивов кровотечения. В итоге это угрожающее жизни осложнение возникло у 8,9% больных, принимавших только целекоксиб, и ни в одном случае при использовании комбинированной терапии ($p < 0,001$).

Алгоритм назначения НПВП

Ориентируясь на представленные данные, может быть сформулирован следующий алгоритм применения НПВП в зависимости от выраженности риска ЖКТ- и ССС-осложнений (табл. 2).

Он носит рекомендательный характер, поскольку ряд аспектов применения НПВП в определенных клинических

ситуациях требует уточнения. Так, при низком риске осложнений врач может использовать любые НПВП; при этом, разумеется, следует учитывать их индивидуальный профиль переносимости, стоимость и удобство применения. Ведь низкий риск осложнений не означает, что этот риск отсутствует полностью. Тем более что определенные факторы могут быть не выявлены на момент назначения препарата, например язвенный анамнез, если эта патология протекает бессимптомно или малосимптомно. Поэтому применение с-НПВП (целекоксиб или эторикоксиб) даже при отсутствии факторов риска будет более безопасным, чем, например, индометацина.

При умеренном риске ЖКТ-осложнений и отсутствии риска ССС-осложнений наиболее приемлемо использовать с-НПВП или н-НПВП в сочетании с ИПП. Конечно, некоторые эксперты и практикующие врачи могут возразить, что в этой схеме незаслуженно забыты умеренно селективные НПВП, такие как ашклофенак, мелоксикам и нимесулид. Однако представление о более высокой безопасности этих препаратов основаны на достаточно ограниченной доказательной базе, и в этом плане они отчетливо уступают целекоксибу или комбинации НПВП с ИПП. В то же время нельзя отрицать, что эти препараты обладают существенно лучшей переносимостью, чем традиционные н-НПВП, и более предпочтительны по сравнению с последними при наличии умеренного риска осложнений.

При высоком риске ЖКТ-осложнений наилучшим подходом будет назначение с-НПВП в комбинации с ИПП. Как было указано, такая схема представляется более безопасной, чем применение н-НПВП в комбинации с ИПП, тем более что при использовании целекоксиба значительно ниже риск развития патологии дистальных отделов ЖКТ.

У пациентов с умеренным риском ССС-осложнений наиболее целесообразным будет назначение напроксена – самого «кардиобезопасного» НПВП. Однако, поскольку он небезопасен в отношении ЖКТ, при наличии определенных факторов риска НПВП-гастропатии его следует сочетать с гастропротектором. При высоком риске ЖКТ-осложнений применение напроксена, даже в комбинации с ИПП, представляется более рискованным, чем назначение целекоксиба в комбинации с ИПП. Поэтому целекоксиб, менее опасный для ССС, чем другие НПВП (за исключением напроксена), может быть рекомендован при сочетании умеренного ЖКТ- и ССС-риска и является средством выбора при сочетании умеренного кардиоваскулярного и высокого ЖКТ-риска.

Больные с высоким кардиоваскулярным риском представляют наибольшую проблему. Для них могут быть опасны любые НПВП, поэтому (как было отмечено) применения этих препаратов по возможности следует избегать. Если же, по мнению врача, клиническая ситуация такова, что

Таблица 2. Алгоритм назначения НПВП

Риск ЖКТ-осложнений	низкий	Риск ССС осложнений умеренный	высокий
Низкий	Любые НПВП	Напроксен, целекоксиб	Стараться избежать назначения любых НПВП;
Умеренный	Н-НПВП + ИПП, с-НПВП	Напроксен + ИПП или целекоксиб	в случае необходимости – целекоксиб +
Высокий	Целекоксиб + ИПП	Целекоксиб + ИПП	НДА + ИПП

П Р О Б Л Е М А

НПВП нет альтернативы, то препаратом выбора может быть целекоксиб в комбинации с НДА и ИПП. Важно отметить, что градации по степени риска ЖКТ-осложнений здесь уже не будет, поскольку высокий риск тромботических осложнений означает необходимость назначения НДА или иных средств, влияющих на свертываемость крови. Поэтому риск ЖКТ-осложнений у этих пациентов всегда будет высоким. Назначение «кардиобезопасного» напроксена в такой ситуации становится затруднительным из-за необходимости комбинации последнего с НДА, что не только резко увеличивает опасность ЖКТ-осложнений, но и может быть чревато снижением антитромботического эффекта.

Ценность настоящего алгоритма ограничивается недостатком информации, прежде всего проспективных исследований безопасности НПВП у пациентов с риском ССС-осложнений. Возможно, этот вопрос помогут осветить данные

масштабного РКИ PRECISION – сравнения безопасности целекоксиба, напроксена и ибупрофена у пациентов с кардиоваскулярными факторами риска (планируемое число участников – 20 000), которое еще не завершено [47]. Отсутствуют и прямые сравнения безопасности коксибов и «умеренно селективных» НПВП и комбинации различных препаратов этой группы с гастропротекторами.

В заключение отметим, что создание национального алгоритма применения НПВП – насущная задача, требующая кооперации усилий представителей различных врачебных дисциплин, заинтересованных в качественной и безопасной анальгетической терапии. Хочется надеяться, что настоящая публикация вызовет интерес у специалистов и откроет дискуссию, необходимую для выработки наиболее приемлемых для российской медицинской практики рекомендаций.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Яхно НН, Кукушкина МЛ, редакторы. Боль (практическое руководство для врачей). Москва: Издательство РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno NN, Kukushkina ML, redaktor. Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei). Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2012. 512 p.]
2. Blondell RD, Azadfar M, Wisniewski AM. Pharmacologic therapy for acute pain. *Am Fam Physician*. 2013 Jun 1;87(11):766–72.
3. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S2. DOI: 10.1186/ar4174. Epub 2013 Jul 24.
4. Насонов ЕЛ. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой. *Клиническая фармакология и терапия*. 2003;12(1):64–9. [Nasonov EL. Anal'geticheskaya terapiya v revmatologii: puteshestvie mezhdru Stsilloi i Kharibdoi. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2003;12(1):64–9.]
5. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):769–79. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.
6. Dubois R, Melmed G, Henning J, Lane L. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2 specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(2):197–208. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.0269-2813.2004.01834.x>.
7. Burmester G, Lanan A, Biasucci L, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):818–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.128660>.
8. Каратеев АЕ, Яхно НН, Лазебник ЛБ и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2009. 167 с. [Karateev AE, Yakhno NN, Lazebnik LB i dr. *Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov*. *Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: IMA-PRESS; 2009. 167 p.]
9. Hochberg M, Altman R, April K, et al. American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip and Knee. *Arthritis Care Res*. 2012;64(4):465–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21596>.
10. Zhang W, Nuki G, Moskowitz R, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of re-search published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(4):476–99. DOI: 10.1016/j.joca.2010.01.013. Epub 2010 Feb 11.
11. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, redaktor. *Revmatologiya*. *Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]
12. Towheed T, Maxwell L, Judd M, et al. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;25(1):CD004257.
13. Davies R, Maher C, Hancock M. A systematic review of paracetamol for non-specific low back pain. *Eur Spine J*. 2008;17(11):1423–30. DOI: 10.1007/s00586-008-0783-x.
14. Pincus T, Koch G, Lei H, et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(8):931–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.020313>. Epub 2004 Apr 13.
15. O'Donnell J, Ekman E, Spalding W, et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res*. 2009;37(6):1789–802. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/147323000903700615>.
16. Derry S, Moore RA. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;3:CD004233. DOI: 10.1002/14651858.CD004233.pub3.
17. Lain L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs – nice or necessary? *Rew Gastroenterol Dis*. 2004;4 Suppl 4:33–41.
18. Singh G, Triadafilopoulos S. Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID-related gastrointestinal damage. *Int J Clin Pract*. 2005;59(10):1210–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1368-5031.2005.00660.x>.
19. Lanan A, Tornero J, Zamorano J. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(8):1453–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.123166>.
20. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987–1003. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00114-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00114-3).
21. Wang P, Avorn J, Brookhart M, et al. Effects of noncardiovascular comorbidities on anti-hypertensive use in elderly hypertensives. *Hypertension*. 2005;46(2):273–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000112725.3.96583.e1>.
22. Aw T, Haas S, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors

П Р О Б Л Е М А

- and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med.* 2005;165(5):490–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.5.490>.
23. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:S7086. DOI: 10.1136/bmj.c7086.
24. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(6):559–70. DOI: 10.1002/pds. Published online 25 April 2013 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)
25. Moore R, Derry S, Makinson G, McQuay H. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis on information from company clinical reports. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R644–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1704>. Epub 2005 Mar 24.
26. Simon L, Weaver A, Graham D. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized control trial. *JAMA.* 1999;282(20):1921–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.282.20.1921>.
27. Emery P, Zeidler H, Kvien T, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomized double-blind comparison. *Lancet.* 1999;354(9106):2106–11. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)02332-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)02332-6).
28. Davies N, Saleh J, Skjodt N. Detection and prevention of NSAID-induced enteropathy. *J Pharm Pharm Sci.* 2000;3(1):137–55.
29. Maiden L, Thjodleifsson B, Seigal A, et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(9):1040–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2007.04.031>.
30. Sands G, Shell B, Zhang R. Adverse events in patients with blood loss: a pooled analysis of 51 clinical studies from the celecoxib clinical trial database. *Open Rheumatol J.* 2012;6:44–9. DOI: 10.2174/1874312901206010044. Epub 2012 May 11.
31. Singh G, Agrawal N, Makinson G, et al. Safety without borders: upper and lower gastrointestinal safety of celecoxib in a pooled analysis of 52 prospective, randomized, double-blinded, parallel-group clinical trials. *EULAR-2010 THU0437.*
32. Cryer B, Li C, Simon L, et al. GI-REASONS: a novel 6-month, prospective, randomized, open-label, blinded endpoint (PROBE) Trial. *Am J Gastroenterol.* 2012;108(3):392–400. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.467>.
33. Chan F, Lan A, Scheiman J, et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9736):173–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60673-3. Epub 2010 Jun 16.
34. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012;35(12):1127–46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF03261999>.
35. Каратеев АЕ. Шесть ножей в спину ингибиторам протонной помпы. *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(3):332–40. [Karateev AE. Six stabs in the back of proton pump inhibitors. *Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(3):332–40.] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1509>.
36. Kurth T, Glyn R, Walker A, et al. Inhibition of clinical benefit of aspirin on first myocardial infarction by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Circulation.* 2003;108(10):1191–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000087593.07533.9B>. Epub 2003 Aug 25.
37. Hudson M, Baron M, Rahme E, Pilote L. Ibuprofen may abrogate the benefits of aspirin when used for secondary prevention of myocardial infarction. *J Rheumatol.* 2005;32(8):1589–93.
38. Patel T, Goldberg K. Use of aspirin and ibuprofen compared with aspirin alone and the risk of myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2004;164(8):852–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.8.852>.
39. Singh G, Graham D, Wang H, et al. Concomitant aspirin use reduces the risk of acute myocardial infarction in users of cyclooxygenase-2 selective and some non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis.* 2006;65 (Suppl. II): 61 (OP0024 abst)
40. Wilner KD, Rushing M, Walden C, et al. Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2002 Sep;42(9):1027–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/009127002401102858>.
41. Gladding PA, Webster MW, Farrell HB, et al. N. The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *Am J Cardiol.* 2008 Apr 1;101(7):1060–3. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.11.054. Epub 2008 Feb 6.
42. Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet.* 2007;370(9605):2138–51. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61909-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61909-6).
43. Sheiman J. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthr Res Ther.* 2013;15 Suppl 3:S5. DOI: 10.1186/ar4177. Epub 2013 Jul 24.
44. Brooks J, Warburton R, Beales L. Prevention of upper gastrointestinal hemorrhage: current controversies and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis.* 2013;4(5):206–22. DOI: 10.1177/2040622313492188.
45. Scheiman J, Yeomans N, Talley N, et al. Prevention of ulcer by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs or COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(4):701–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00499.x>. Epub 2006 Feb 22.
46. Chan F, Wong V, Suen B, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet.* 2007;369(9573):1621–6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60749-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60749-1).
47. Becker M, Wang T, Wisniewski L, et al. Rationale, design, and governance of Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen Or Naproxen (PRECISION), a cardiovascular end point trial of nonsteroidal antiinflammatory agents in patients with arthritis. *Am Heart J.* 2009 Apr;157(4):606–12. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.12.014. Epub 2009 Feb 25.