

Возможности снижения риска НПВП-гастропатии у больных остеоартритом

Профессор В.Н. Дроздов, профессор Е.В. Ших, профессор Н.Б. Лазарева

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Остеоартрит (ОА) — это дегенеративное заболевание суставов, поражающее в основном суставной хрящ. При ОА пациенты испытывают боль практически постоянно, т. к. в основе заболевания лежит воспаление. НПВП являются одним из наиболее часто применяемых при ОА классов препаратов, поскольку они обладают противовоспалительным и анальгетическим эффектами. Однако при неоспоримой анальгетической эффективности НПВП обладают выраженными побочными эффектами, в т. ч. в отношении желудочно-кишечного тракта. Логичным видится назначение комплексной противовоспалительной терапии, которая воздействует на патогенез заболевания, приводит к снижению болевого компонента, а также нивелирует нежелательные явления со стороны слизистой желудка, вызванные применением НПВП. В связи с этим стоит отметить препарат Алфлутон, который имеет многолетний опыт применения; доказанную клиническую эффективность в отношении уменьшения как воспаления, так и болевого компонента, подтвержденную на практике; пациент-ориентированную фармакоэкономическую составляющую, которая проявляется в последующем снижении потребности в НПВП; потенциальный гастропротективный эффект, показанный в доклинических и клинических исследованиях. Все эти аргументы позволяют рекомендовать Алфлутон в качестве препарата стартовой терапии из группы SYSADOA у пациентов с остеоартритом, особенно принимающих НПВП.

Ключевые слова: остеоартрит, НПВП, гастропатия, дефект, язва, гастропротекция, доклиническое исследование, лабораторные животные, плацебо-контролируемое клиническое исследование.

Для цитирования: Дроздов В.Н., Ших Е.В., Лазарева Н.Б. Возможности снижения риска НПВП-гастропатии у больных остеоартритом. РМЖ. 2019;12:74–78.

ABSTRACT

Possibilities of reducing the NSAID gastropathy risk in patients with osteoarthritis

V.N. Drozdov, E.V. Shikh, N.B. Lazareva

Sechenov University, Moscow

Osteoarthritis (OA) is a degenerative joint disease that primarily affects the articular cartilage. In OA, patients experience pain almost constantly, as the disease is based on inflammation. NSAIDs are one of the most commonly used classes of drugs in OA because they have anti-inflammatory and analgesic effects. However, with undeniable analgesic efficacy, NSAIDs have pronounced adverse events, including those in the gastrointestinal tract. It seems logical to prescribe complex anti-inflammatory therapy, which affects the disease pathogenesis, leads to a decrease in the pain component, as well as levels the adverse events in the gastric mucosa caused by the NSAIDs use. In this regard, it is worth noting the drug Alflutop, which has: many years of administration experience; proven clinical efficacy, confirmed in practice (both in reducing inflammation and pain component); patient-oriented pharmacological economical part, which manifests itself in the subsequent reduction of the NSAIDs need; potential gastroprotective effect, confirmed in preclinical and clinical studies. All these arguments allow recommending Alflutop as a first-line drug from the SYSADOA group in patients with OA, especially those taking NSAIDs.

Keywords: osteoarthritis, NSAIDs, gastropathy, defect, ulcer, gastroprotection, preclinical study, laboratory animals, placebo-controlled clinical study.

For citation: Drozdov V.N., Shikh E.V., Lazareva N.B. Possibilities of reducing the NSAID gastropathy risk in patients with osteoarthritis. RMJ. 2019;12:74–78.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению ВОЗ остеоартрит (ОА) — это дегенеративное заболевание суставов, поражающее в основном суставной хрящ [1, 2]. Частота возникновения заболевания повышается с возрастом. ОА является одной из 10 самых распространенных причин инвалидности в развитых странах. Неправильный образ жизни, сопряженный с гиподинамией и продолжительными статическими нагрузками, снижение минеральной плотности кости, избыточная масса тела, метаболические нарушения (сахарный диабет 2 типа при наличии высокого уровня гликированного гемоглобина), генетическая предрасположенность

(семейный анамнез), травмы являются основными факторами риска развития ОА [3–5].

ВОЗ также относит к факторам риска возникновения ОА тяжелый физический труд (сельскохозяйственные работы, работа на приусадебном участке). При занятии тяжелым физическим трудом от 1 года до 9 лет риск развития ОА увеличивается в 4,5 раза, 10 лет и более — в 9,3 раза [1].

Распространенность ОА среди лиц старше 60 лет в различных странах мира в среднем составляет 9,6% у мужчин и 18,0% у женщин. При этом 80% больных ОА испытывают ограничение подвижности в суставе, 25% больных не могут выполнять большую часть повседневных физиологиче-

ских функций [1, 2]. Европейская лига против ревматизма (The European League Against Rheumatism, EULAR) дает свое определение, делая акцент на деталях патологического процесса поражения суставов: ОА — это заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и внеклеточной деградацией матрикса (хряща), возникающее в ответ на микро- и макроповреждение, с последующими анатомическими и физиологическими нарушениями (ремоделирование кости, образование остеофитов, воспаление, утрата нормальной функции сустава).

Основным симптомом ОА, ухудшающим качество жизни пациентов, является боль. Установлено, что пациенты испытывают боль практически постоянно, т. к. в основе заболевания лежит воспаление, но уровень боли имеет большую вариабельность ввиду многих факторов и напрямую далеко не всегда коррелирует с выраженностью изменений в суставе. В среднем по всем локализациям пациенты обозначали боль как 35,3 мм (максимум 54,4 мм) по 100-мм визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [6]. Для купирования боли наиболее часто используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [7]. Они составляют примерно 5–10% от всех лекарств, назначаемых за год [8], являются одними из часто назначаемых препаратов у пожилых пациентов. Так, например, распространенность применения НПВП в общей практике у пациентов старше 65 лет достигает 96%, а 7,3% пациентов старше 60 лет получали хотя бы одно назначение НПВП в течение года [9, 10].

НПВП в ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРОЗА — «ЗА» И «ПРОТИВ»

Фармакологическая группа НПВП условно подразделяется на две подгруппы: селективные (с-НПВП) и неселективные (н-НПВП). Основной механизм действия НПВП связан с обратимой блокадой изоформ циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Фермент ЦОГ является основной мишенью для НПВП. Установлено, что ЦОГ-1 играет важную роль в поддержании устойчивости слизистой оболочки желудка (СОЖ) к повреждающему действию внешних агрессивных факторов — участвует в синтезе простагландинов (ПГ) классов E_2 и $F_{2\alpha}$, которые увеличивают секрецию слизи и бикарбонатов, поддерживают нормальный кровоток и тромбоцитарный гемостаз. ЦОГ-2 обнаруживается в незначительных количествах в нормально функционирующих тканях, но в большом количестве экспрессируется при развитии воспаления. Неселективные НПВП в терапевтических дозах блокируют не только ЦОГ-2, но и ЦОГ-1. Эта особенность определяет существенное различие между с-НПВП и н-НПВП по степени негативного влияния на ЖКТ [11–14].

На практике, конечно, ситуация не всегда складывается так однозначно. Перечислим наиболее частые побочные эффекты, возникающие при применении НПВП:

- гастроинтестинальная токсичность, проявляющаяся в виде диспепсических реакций, гастродуоденальных язв, гастроинтестинальных кровотечений и перфорации [14];
- среди кардиоваскулярных побочных эффектов описывают отеки, гипертонию, застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт и другие тромбоэмболические события [14];
- также выделяют нефротоксические эффекты, среди них: электролитные нарушения, гипернатриемия, отеки («почечные»), снижение скорости клубочко-

вой фильтрации, нефротический синдром, острый интерстициальный нефрит, почечно-папиллярный некроз, хронические заболевания почек [14];

- со стороны ЛОР-органов, дыхательной системы и кожи выделяют: ринорею, заложенность носа, что в дальнейшем может приводить к развитию риносинусита, полипозу носовой полости. При развитии данных осложнений в настоящее время говорят об обострении респираторного заболевания на фоне приема НПВП (NSAIDs-Exacerbated Respiratory Disease, NERD, ранее — симптомокомплекс «аспириновая триада», или синдром Самтера [Samter's syndrome]). Наличие хронического риносинусита утяжеляет течение бронхообструктивного синдрома [15].

В пожилом возрасте увеличивается количество принимаемых лекарственных препаратов, что повышает риски возникновения межлекарственных взаимодействий и побочных эффектов. Так, при совместном применении НПВП с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) возрастает риск повышения артериального давления за счет снижения антигипертензивного эффекта препарата. Совместное применение с НПВП антитромботических препаратов (аспирин, клопидогрел), производных варфарина и других антикоагулянтов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, глюкокортикостероидов может послужить патогенетическим звеном желудочно-кишечных кровотечений [14].

На текущий момент можно утверждать с уверенностью — риски гастроинтестинальных осложнений всегда есть в группе пациентов, принимающих НПВП в целом, но выше в группе пациентов, принимающих н-НПВП, нежели с-НПВП [16, 17].

Общее количество нежелательных явлений (НЯ), зафиксированных Росздравнадзором за период с 07.12.2008 г. по 31.08.2017 г. по 12 международным непатентованным наименованиям НПВП, зарегистрированным на территории РФ, составляет 6257 случаев. Наиболее часто НЯ регистрировались на препараты ацетилсалициловой кислоты (21,62%), диклофенака (18,55%), ибупрофена (13,55%), кеторолака (11,56%) [18].

Следует учесть, что в России имеются особенности назначения анальгетической терапии. Так, в нашей стране отсутствует практика последовательного подхода к обезболивающей терапии, когда в качестве препарата первой линии при умеренной боли рекомендуется парацетамол. Обычно предпочтение сразу же отдается более эффективному НПВП, как правило, доступным без рецепта, что способствует их бесконтрольному применению [12].

Резюмируя все вышесказанное, стоит отметить, что НПВП назначаются очень часто и различными специалистами. Как было сказано выше, имеется риск развития гастропатии и других НЯ на фоне применения НПВП. В рамках данной статьи привлекает к себе интерес нетривиальная мультидисциплинарная задача — снижение возможного развития НЯ у больных ОА на фоне применения НПВП. При ОА рекомендуются симптоматические препараты замедленного действия (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA), в данную группу входят препараты как для перорального, так и для парентерального применения. Парентеральные формы заслуживают отдельного внимания в связи с большей биодоступностью (препарат не подвергается ферментативным превращениям и распаду под действием микробиоты кишечника). Одним из парентеральных препаратов из группы SYSADOA является препарат Алфлутоп.

Возможности применения SYSADOA у больных ОСТЕОАРТРОЗОМ

Алфлутоп — это лекарственный препарат, относящийся к фармацевтической группе стимуляторов репарации тканей, представляющий собой биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы. Активная фармацевтическая субстанция является оригинальной по составу. В ней содержится большое количество сульфатированных гликозаминогликанов и других мукополисахаридов, аналогичных матриксу гиалинового хряща: хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, низкомолекулярные полипептиды (≤ 50 кДа); основные аминокислоты и жирные кислоты, микроэлементы, такие как Ca, Na, K, Fe, Mg и др. Данный уникальный состав препятствует разрушению макромолекулярных структур и поддерживает функционирование внеклеточного матрикса соединительной, хрящевой и костной ткани. Обладает хондропротективным и противовоспалительным эффектами за счет снижения активности ферментов коллагеназы фибробластов, или матриксной металлопротеиназы-1 (matrix metalloproteinase-1, MMP-1), эластазы макрофагов, или матриксной металлопротеиназы-12 (matrix metalloproteinase-12, MMP12), и гиалуронидазы [19]. Доказательная база препарата основана на исследованиях *in vitro* и многочисленных клинических исследованиях.

В исследовании *in vitro* показан противовоспалительный эффект, который достигается путем отрицательной регуляции воспалительного каскада: снижением экспрессии генов интерлейкинов (ИЛ) различных классов, ядерного фактора каппа Б (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-kB), агреканызы (ADAMTS-4). В частности, ингибируется экспрессия цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-1 β , отмечено снижение уровня интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8), фактора роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF) и снижение уровня факторов агрессии за счет антиоксидантной активности (внутриклеточное содержание пероксида водорода снижается на 50%, супероксид аниона — на 31% в присутствии препарата Алфлутоп) [20–23]. Было продемонстрировано увеличение экспрессии основного компонента межклеточного матрикса — агрекана при сравнении с контрольными клетками. Препарат обеспечивает поддержание постоянства клеточного цикла за счет увеличения индекса пролиферации хондроцитов на стандартизированной клеточной линии человека; модулирует высвобождение трансформирующего фактора роста- β (transforming growth factor- β , TGF- β) — основного сигнала синтеза структурных белков [24].

В многоцентровом слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ОА коленных суставов был показан структурно- и симптом-модифицирующий эффект: обнаружено значительное уменьшение случаев остеосклероза и возникновения остеофитов, а также сужения суставной щели, определялось статистически достоверное большее снижение интенсивности боли и потребности в НПВП в группе пациентов, получавших Алфлутоп, по сравнению с получавшими плацебо [25].

Совместное использование Алфлутопа и НПВП было изучено в одном из пилотных исследований, в ходе которого определялись уровни защитных ПГ в СОЖ [26, 27]. Основными критериями включения были: наличие подтвержденного диагноза ОА (на основании критериев Американского ревматологического колледжа [American College of Rheumatology, ACR] 1987), болевой и воспалительный синдром, НПВП-гастропатия, подтвержденная при эндоскопическом исследова-

нии. Основанием для продолжения анальгетической терапии являлись: интенсивность боли при ходьбе более 30 м, боли по ВАШ и ограничение функции сустава, функциональный индекс WOMAC > 150 мм. В исследование включили 40 пациентов, которые составили две группы: основную и контрольную. В основной группе больные проходили 20-дневный курс лечения препаратом Алфлутоп по 1 мл каждый день, в условиях стационара, где за ними осуществлялось клиническое наблюдение. ЭГДС проводилась еженедельно после начала лечения, общий анализ крови, общий анализ мочи и биохимическое исследование крови выполняли по окончании курса лечения препаратом. В контрольную группу включили 20 пациентов, сопоставимых по возрасту и полу, назначенной терапии, за одним исключением — для них НПВП-терапия была заменена на прием трамадола в суточной дозе 200 мг в связи с развившейся гастропатией. Все пациенты перед включением в исследование проходили следующее обследование: клинический осмотр, рентгенографию суставов, УЗИ брюшной полости, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (общий белок, билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, глюкоза, мочевины, креатинин), ЭГДС. Также проводилось исследование уровней ПГ E₂ и F_{2 α} в слизистой желудка и тест на наличие инфицирования *H. pylori*.

Лечение гастропатии проводилось одинаково у всех пациентов по следующей схеме: омепразол 20 мг 2 р./сут в течение 3 нед., при выявлении *H. pylori* (по данным быстрого уреазного теста) все больные получали стандартную эрадикационную терапию.

По результатам исследования все пациенты отметили улучшение своего состояния. Врачи также фиксировали улучшение клинического течения ОА у 100% больных. Таким образом, Алфлутоп оказывал хорошее обезболивающее и противовоспалительное действие у пациентов с ОА, уменьшал его клинические проявления, улучшал подвижность суставов и качество жизни больных в целом.

Течение НПВП-гастропатии имело свои клинические особенности, которые заключались в невыраженном болевом синдроме, а у 8 больных болевой синдром вообще отсутствовал, также у 9 больных не отмечалась изжога, и только диспепсические явления (тошнота, отрыжка, тяжесть в желудке) отмечались в 100% случаев. При совместном применении препарата Алфлутоп и стандартной противоязвенной терапии у пациентов с ОА и НПВП-гастропатией к 4–7 дню отмечалось исчезновение клинических симптомов, а к 14-му дню терапии произошло заживление дефектов слизистой желудка. В данной группе больных отмечено ускорение эпителизации язвенных и эрозивных дефектов — на 2–4 дня раньше, чем при стандартном лечении язвенной болезни. Возможными механизмами такого положительного эффекта могут являться: повышение необходимой для эпителизации гиалуроновой кислоты, содержание которой при применении Алфлутопа повышается, и восстановление уровней гастропротективных ПГ (табл. 1).

Таблица 1. Уровни простагландинов в слизистой желудка у пациентов с остеоартритом

На фоне приема НПВП (до лечения)	ПГ _{E₂} 846±83,2 ПГ _{F_{2α}} 665±76,5 (p<0,05)
На фоне лечения препаратом Алфлутоп	ПГ _{E₂} 1451±91,4 ПГ _{F_{2α}} 1081±81,3
Нормальные значения	ПГ _{E₂} 1340±121,5 ПГ _{F_{2α}} 956±94,3



АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



- 💧 Достоверное уменьшение боли
- 💧 Улучшение функции суставов
- 💧 Достоверное повышение уровня гиалуроновой кислоты в суставной щели
- 💧 Уменьшение деградации матрикса суставного хряща*

ПОВЫШАЕТ УРОВЕНЬ ЗАЩИТНЫХ P_g В СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА**



ЗдоровьеСуставов.рф



BIOTENOS
115432, Москва,
пр-т Андропова,
д. 18, корп. 6
8 (495) 150-24-71
www.alflutop.ru

* Л.И. Алексеева, Е.П. Шарапова, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова, Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Л.Н. Денисов. Много-центровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(2): 174-177. DOI:10.14412/1995-4484-2014-174-177.

** В.Н. Дроздов и соавт. Алфлутоп – в современной симптом- модифицирующей терапии остеоартрита. Терапевтический архив. 2019, №5.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Реклама

РУП N012210/01

Таким образом, Алфлутоп обладает гастропротективным свойством, которое связано с нормализацией синтеза ПГ в слизистой желудка и может служить препаратом выбора у больных ОА с развившейся НПВП-гастропатией.

Гастропротективное действие Алфлутопа при внутримышечном (в/м) введении было доказано в доклиническом исследовании на животных (крысах) с гастропатией, индуцированной внутрижелудочным (в/ж) введением диклофенака в дозе 4 мг/кг в течение 20 дней. Животных (n=120) разделили на 6 равных групп. В 1-й (контрольной) группе животные получали дистиллированную воду внутрижелудочно и физиологический раствор внутримышечно. Во 2-й и 5-й группах животные получали диклофенак в/ж и физиологический раствор в/м. В 3-й группе животным вводили в/ж дистиллированную воду и в/м Алфлутоп в дозе 0,45 мл/кг. В 4-й и 6-й группах крысам вводили Алфлутоп в/м и диклофенак в/ж. У животных из 1–4 групп определяли содержание в гомогенатах желудков гастропротективных ПГ: ПГЕ₂, ПГФ_{2α}, ПГГ₂ и 6-кетоПГФ_{1α} на 21-й день исследования и на 41-й день (через 20 дней периода отсроченного наблюдения). В 5-й и 6-й группах животных проводили патоморфологическое исследование желудка на 21-й и 35-й дни исследования.

У животных, получавших только диклофенак 20 дней, зарегистрировано значимое снижение уровней ПГЕ₂, ПГФ_{2α} и 6-кето-ПГФ_{1α} по сравнению с данными показателями у животных, не получавшими НПВП. Уже на 21-й день исследования у животных, получавших Алфлутоп, отмечалось повышение сниженного уровня ПГФ_{2α} (рис. 1). На 35-й день эксперимента у крыс, которым вводили Алфлутоп, отмечено снижение частоты и выраженности десквамации эпителия, что было статистически значимо (p<0,05), и снижение частоты встречаемости патологических изменений на 30% по окончании периода введения и после периода восстановления, по сравнению с данным показателем у животных из контрольной группы. На 41-й день по сравнению с контролем терапия препаратом Алфлутоп на фоне введения диклофенака привела к нормализации уровня ПГЕ₂ и 6-кетоПГФ_{1α} (рис. 1), вместе с тем не было отмечено существенного влияния на уровни ПГ у здоровых особей. У животных, получавших вместо Алфлутопа в/м физиологический раствор, после отмены диклофенака на 41-й день не произошло восстановления уровня ПГ, а наблюдалось еще большее снижение их концентраций по сравнению с 21-м днем эксперимента.

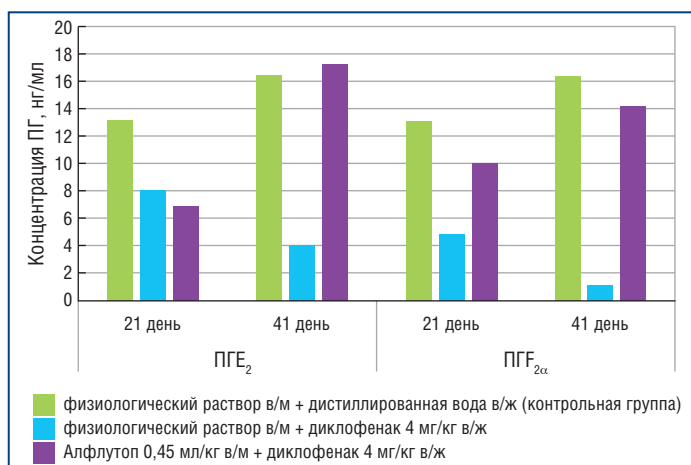


Рис. 1. Количественное содержание гастропротективных простагландинов в гомогенатах желудка крыс

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение ОА, в т. ч. при наличии коморбидных заболеваний, остается актуальным вопросом. Применение НПВП, особенно без назначений врача или в течение длительного времени, часто может приводить к развитию осложнений со стороны ЖКТ. Одним из способов улучшения результатов лечения ОА является применение хондропротекторов с дополнительными эффектами. Алфлутоп имеет доказанную клиническую эффективность, подтвержденную длительным опытом практического применения и в плацебо-контролируемом клиническом исследовании (структурно- и симптом-модифицирующий эффекты), а также по результатам приведенных в статье исследований, свидетельствующих о наличии гастропротективного действия, связанного со стимулирующим влиянием на сниженный в результате приема НПВП уровень простагландинов слизистой оболочки желудка [28].

Все эти преимущества позволяют рекомендовать Алфлутоп в качестве стартового препарата группы SYSADOA в терапии пациентов с ОА, особенно принимающих НПВП. Конечно, необходимо продолжить изучение этих эффектов в более масштабных клинических исследованиях.

В заключение можно говорить о том, что потенциальное гастропротективное действие препарата открывает новые возможности снижения риска возникновения НЯ обезболивающей и противовоспалительной терапии НПВП.

Благодарность

Компания «К.О. Биотехнос С.А.» поддерживала техническую редакцию статьи и обеспечивала взаимодействие между авторами настоящей публикации.

Литература

1. Chronic diseases and health promotion. (Электронный ресурс). URL: <https://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/> (дата обращения 08.07.2019).
2. Priority Medicines for Europe and the World 2013 Update. 6. Priority diseases and reasons for inclusion. (Электронный ресурс). URL: https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/Ch6_12Osteo.pdf (дата обращения 08.07.2019).
3. Musumeci G., Aiello F.C., Szychlinska M.A. et al. Osteoarthritis in the XXIst Century: Risk Factors and Behaviours that Influence Disease Onset and Progression. International Journal of Molecular Sciences. 2015;16(3):6093–6112. DOI: 10.3390/ijms16036093.
4. Van Tunen J.A.C., Peat G., Bricca A. et al. Association of osteoarthritis risk factors with knee and hip pain in a population-based sample of 29–59 year olds in Denmark: a cross-sectional analysis. BMC Musculoskeletal Disorders. 2018;19:300. DOI: 10.1186/s12891-018-2183-7.
5. Epidemiology of Osteoarthritis: Literature Update. Current Opinion in Rheumatology. 2018;30(2):160–167.
6. Allenzyx K.D., Coffmanyk C.J., Golightly Y.M. et al. Daily pain variations among patients with hand, hip, and knee osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage. 2009;17:1275–1282. DOI: 10.1016/j.joca.2009.03.021.
7. Abdulla A., Adams N., Bone M. et al. Guidance on the management of pain in older people. Age Ageing. 2013;42(Suppl 1):i1–57.
8. Onder G., Pellicciotti F., Gambassi G., Bernabei R. NSAID-related psychiatric adverse events: who is at risk? Drugs. 2004;64:2619–2627.
9. Pilotto A., Franceschi M., Leandro G., Di Mario F. NSAID and aspirin use by the elderly in general practice: effect on gastrointestinal symptoms and therapies. Drugs Aging. 2003;20:701–710.
10. Vandraas K.F., Spigset O., Mahic M., Slordal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: use and co-treatment with potentially interacting medications in the elderly. Eur J Clin Pharmacol. 2010;66:823–829.
11. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). М.: Анко; 2000 [Nasonov E.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (Perspectives for use in medicine). M.: Anko; 2000 (in Russ.)].
12. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4–23. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N. et al. Clinical recommendations “The rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice”. Modern rheumatology. 2015;9(1):4–23 (in Russ.)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>