

Рекомендации по применению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при ревматических заболеваниях

Каратеев А.Е. по поручению группы экспертов АРР

НПВП – разнородная по химической природе группа лекарственных препаратов, которых объединяет общий механизм фармакологического действия: блокада циклооксигеназы (ЦОГ) -2. НПВП разделяются на 2 группы по селективности в отношении ЦОГ-2 – неселективные (н-НПВП) и селективные (с-НПВП). Различные НПВП не различаются по своей эффективности (**уровень доказательности А**). Основным фактором, ограничивающим использование НПВП, являются побочные эффекты со стороны ЖКТ и ССС, которые в большей или меньшей степени характерны для всех представителей этой лекарственной группы (см. таблицу) [1].

Общие рекомендации

1. Назначение НПВП показано больным РЗ с умеренными и выраженными болями, связанными с поражением суставов, позвоночника и околосуставных мягких тканей, в случае неэффективности парацетамола и при отсутствии явных противопоказаний.

Комментарий. НПВП являются более эффективным средством для купирования боли, связанной с поражением суставов и позвоночника, чем парацетамол в дозе 3-4 г/сутки и не уступают по эффективности трамадолу 200-400 мг/сутки (**уровень доказательности А**) [2-6]. Применение НПВП позволяет добиться значимого уменьшения боли, улучшения функционального статуса и показателей качества жизни у больных РА, ОА и ССА (**уровень доказательности А**) [7-13].

Поддержано рекомендациями EULAR, АРР, национальными рекомендациями [1,14-17]

2. НПВП при всех РЗ следует назначать в минимально эффективных дозах, учитывая возможный риск развития побочных эффектов. Длительность использования НПВП определяется необходимостью контроля симптомов заболевания. Не следует применять НПВП без основного показания – наличия боли.

Комментарий. Наибольшая эффективность НПВП показана при использовании этих препаратов в средних и максимальных терапевтических дозах (**уровень доказательности А**) [1,18-20]. Прием НПВП не влияет на прогрессирование РА, однако позволяет лучше контролировать симптомы заболевания на фоне терапии БПВП и ГИБТ (**уровень доказательности В**) [18]. Длительный непрерывный прием НПВП позволяет замедлить прогрессирование рентгенологических изменений позвоночника при АС (**уровень доказательности В**) [21-24]. Длительный непрерывный прием с-НПВП позволяет лучше контролировать симптомы ОА, чем прерывистый прием (**уровень доказательности А**) [25,26]. НПВП относятся к числу наиболее эффективных средств, которые используются для купирования острого подагрического артрита, при этом их назначают в максимальных терапевтических дозах [27].

Поддержано рекомендациями EULAR, АРР, национальными рекомендациями [1,14-17]

3. Предпочтительным способом использования НПВП является пероральный прием. Применение инъекционных форм НПВП показано для кратковременного (1-2 дня) купирования острой боли или при невозможности перорального приема (нарушение проходимости или стойкое нарушение функции ЖКТ). Ректальные свечи с НПВП следует рекомендовать при невозможности их перорального приема.

Комментарий. Эффективность НПВП при пероральном приеме, в/м введении и использовании ректальных свечей не различается (**уровень доказательности В**) [28-31]. По данным клинических и популяционных исследований, использование НПВП в виде ректальных свечей не снижает риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ (**уровень доказательности В**) [32,33].

Поддержано рекомендациями АРР [1].

4. Локальные формы НПВП (мази и гели) показаны при моно- и олигоартикулярном поражении, при местной патологии околосуставных мягких тканей (тендиниты, тендовагиниты, бурситы), а также как дополнение при системном использовании этих лекарств. Локальные формы НПВП могут быть использованы у пациентов с высоким риском осложнений при

наличии ограничений в отношении системного применения этих лекарств (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Локальные формы НПВП являются эффективным самостоятельным симптоматическим средством при ОА коленных суставов и мелких суставов кистей (**уровень доказательности А**) [34-36].

Поддержано рекомендациями EULAR, APP [1,10,11].

5. Для профилактики класс-специфических осложнений перед назначением НПВП следует определить наличие факторов риска (см. таблицу). Выбор НПВП должен базироваться на оценке безопасности применения конкретного препарата в зависимости от вероятности развития побочных эффектов.

Комментарий. Индивидуальный риск осложнений для конкретных представителей группы НПВП определен в ходе серии РПКИ, метаанализах данных РПКИ, а также по результатам многолетних популяционных исследований. Наиболее безопасным в плане развития любой патологии верхних (желудок, ДПК) и нижележащих отделов ЖКТ (тонкая кишка) является целекоксиб, ЦЕЛ (**уровень доказательности А**) [37-40]. Эторикоксиб, по сравнению с н-НПВП, при кратковременном приеме более безопасен в отношении развития патологии верхних отделов ЖКТ (**уровень доказательности А**) [41,42]. Среди н-НПВП наименьший риск ЖКТ-кровотечений и диспепсии показан для ацеклофенака (**уровень доказательности А**) [40]. Наиболее безопасным НПВП в отношении риска кардиоваскулярных катастроф является напроксен, НАП (**уровень доказательности А**) [43-46]. Меньший риск осложнений со стороны ССС показан для кетопрофена и низких доз ибупрофена (**уровень доказательности В**), среди с-НПВП - для ЦЕЛ (**уровень доказательности А**) [43-49]. Экспертами EULAR разработан «калькулятор» для индивидуального подбора НПВП в зависимости от наличия ЖКТ и ССС факторов риска [14].

Поддержано рекомендациями EULAR, APP [1,14]

6. При наличии риска ЖКТ - осложнений следует использовать с-НПВП (**уровень доказательности А**) или н-НПВП в комбинации с ингибиторами протонной помпы (ИПП) (**уровень доказательности А**). При высоком и максимальном риске ЖКТ осложнений показано назначение с-НПВП в комбинации с ИПП (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Применение ИПП снижает риск диспепсии, развития язв желудка и ДПК, а также ЖКТ – кровотечения (**уровень доказательности А**) [1,50-52]. Комбинированный препарат НАП + эзомепразол более безопасен в плане развития диспепсии и язв верхних отделов ЖКТ, чем НАП (**уровень доказательности А**) [53]. Комбинация н-НПВП+ИПП, в отличие от с-НПВП (ЦЕЛ), не снижает риск патологии тонкой кишки и железодефицитной анемии (**уровень доказательности А**) [39,54].

7. При умеренном ССС – риске следует использовать с-НПВП в комбинации с низкими дозами аспирина (НДА) или н-НПВП (НАП, ацеклофенак, кетопрофен, ибупрофен); при высоком риске – НАП или ЦЕЛ + НДА (**уровень доказательности А**). При максимальном риске ССС – осложнений применение любых НПВП противопоказано.

Комментарий. При невозможности использовать системные формы НПВП из-за риска ССС - осложнений в качестве анальгетиков следует назначить парацетамол (до 3 г/сутки), опиоиды (трамадол) и локальные формы НПВП. Препаратами выбора для антигипертензивной терапии на фоне приема НПВП считаются блокаторы Ca^{2+} каналов, такие как амлодипин (**уровень доказательности В**) [1,56,57].

Поддержано рекомендациями EULAR, APP, национальными рекомендациями [1,14-17].

8. При сочетании факторов риска со стороны ЖКТ и ССС более целесообразно использовать комбинации НАП+ИПП или ЦЕЛ+НДА+ИПП (**уровень доказательности В**).

Комментарий. По данным популяционных исследований, ЦЕЛ+НДА более безопасен в отношении ЖКТ, чем н-НПВП+НДА [58-60].

Поддержано рекомендациями EULAR, APP, национальными рекомендациями [1,14-17].

9. Больные, принимающие НПВП, должны быть информированы о возможных осложнениях и необходимости контроля собственного состояния. Им следует отказаться от курения, четко соблюдать предписания врача в отношении профилактических мероприятий, избегать бесконтрольного увеличения дозы НПВП и их комбинированного приема.

Комментарий. По данным популяционных исследований, курение, бесконтрольное увеличение дозы НПВП, их комбинация, а также недостаточная приверженность профилактическим мерам (отказ от приема ИПП) является важнейшими причинами развития ЖКТ – осложнений [1,61,62].

Поддержано рекомендациями АРР [1]

10. На фоне длительного приема НПВП не реже, чем 1 раз в 3 месяца следует контролировать общий (гемоглобин) и биохимический анализы крови (АЛТ). При каждом визите следует оценивать состояние больного, а также определять АД. При наличии показаний необходимо назначить ЭГДС и СМАД.

Комментарий. ЭГДС и СМАД следует провести через 1-3 месяца после начала приема НПВП всем больным, имеющим ЖКТ и ССС факторы риска. В дальнейшем эти исследования следует проводить не реже, чем 1 раз в год.

Поддержано рекомендациями АРР [1]

Таблица. Факторы риска осложнений, связанных с приемом НПВП

Градация риска	НПВП - гастропатия	Кардиоваскулярные осложнения
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> Пожилый возраст без дополнительных факторов риска Язвенный анамнез (редкие рецидивы язв) Прием ГК Курение и прием алкоголя Инфицированность <i>H.pylori</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Компенсированная лечением артериальная гипертензия (АГ) и сердечная недостаточность (СН) Наличие традиционных кардиоваскулярных факторов риска при отсутствии ИБС
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> Язвенный анамнез Прием препаратов, влияющих на свертываемость крови (например, аспирин) 	<ul style="list-style-type: none"> Некомпенсированная АГ и СН, не осложненная ИБС
Максимальный	<ul style="list-style-type: none"> Осложненные язвы (кровотечение, перфорация) Часто рецидивирующие язвы (особенно НПВП - индуцированные) Комбинация 2-х и более факторов риска 	<ul style="list-style-type: none"> ИБС + перенесенный инфаркт миокарда, операции на сердце (АКШ, эндоваскулярное стентирование и др.), ишемический инсульт

Дополнительно:

- Поражение пищевода: ГЭРБ
- Гепатопатия: наличие заболеваний печени, сопровождающихся нарушением функции; хронический алкоголизм; сопутствующий прием гепатотоксичных препаратов (например, высоких доз парацетамола)
- НПВП – нефропатия: заболевания почек, сопровождающаяся снижением клубочковой фильтрации или протеинурий, гиповолемия и существенное снижение АД (ургентная ситуация)
- Патология тонкой и толстой кишки: хронические воспалительные заболевания кишечника; дивертикулы; клинически выраженное нарушение микробного равновесия

Литература

1. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и сотр. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Москва, «ИМА-ПРЕСС», 2009, 167 с.
2. Boureau F., Schneid H., Zeghari N., et al. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 1028-1035.
3. 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, 931-939.
4. 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): 1789-1802.
5. Beaulieu A., Peloso P., Haraoui B., et al. Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Pain Res Manag.* 2008, 13(2): 103-110
6. Delemos B., Xiang J., Benson C., et al. Tramadol Hydrochloride Extended-Release Once-Daily in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee and/or Hip: A Double-Blind, Randomized, Dose-Ranging Trial. *Am J Ther.* 2010 Mar 3. [Epub ahead of print]
7. Bombardier C., Laine L., Reicin A., et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343, p.1520-1528.
8. Collantes E., Curtis S., Lee K., et al. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *BMC Fam Pract.* 2002; 3: 10.
9. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите. *РМЖ*, 2006, 16, 24-29.
10. Jordan K., Arden N., Doherty M., et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003, 62(12): 1145-1155.
11. Zhang W., Doherty M., Leeb B., et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(3): 377-388.
12. Zochling J., van der Heijde D., Burgos-Vargas R., et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(4): 442-452.
13. Poddubnyy D., Song I., Sieper J. A systematic comparison of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Rheumatol.* 2009; 27(4 Suppl 55): 148-151.
14. Burmester G., Lanas 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): 818-822.
15. Rostom A., Moayyedi P., Hunt R. Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29(5): 481-496.
16. Scheiman J., Hindley C. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. *Clin Ther.* 2010;32(4): 667-677.

17. Adebajo A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain and immobility-associated osteoarthritis: consensus guidance for primary care. *BMC Family Practice* 2012, 13:23
18. Greenwald M., Peloso P., Mandel D., et al. Further assessment of the clinically effective dose range of etoricoxib: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial in rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin.* 2011, 27(10): 2033-2042.
19. Moore R., Derry S., McQuay H. Discontinuation rates in clinical trials in musculoskeletal pain: meta-analysis from etoricoxib clinical trial reports. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10(3): R53.
20. Sieper J., Klopsch T., Richter M., et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(3): 323-329.
21. Kroon F., Landewé R., Dougados M., van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2012 May 5. [Epub ahead of print]
22. Wanders A., Heijde D., Landewé R., et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005, 52(6): 1756-1765.
23. Haroon N., Shen H., Carty A. et al. Continuance of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs May Reduce Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis Patients on Biological Therapy [abstract]. *Arthritis Rheum* 2011; 63 Suppl 10: 1303
24. Poddubnyy D., Rudwaleit M., Haibel H., et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2012 Mar 29.
25. Luyten F., Geusens P., Malaise M., et al. A prospective randomised multicentre study comparing continuous and intermittent treatment with celecoxib in patients with osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Rheum Dis.* 2007, 66(1): 99-106.
26. Strand V., Simon L., Dougados M., et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. *J Rheumatol.* 2011; 38(12): 2625-2634.
27. Zhang W., Doherty M., Bardin T., et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2006, 65(10): 1312-1324.
28. Dougados M., Llistrat V., Duchesne L., Amor B. Comparative efficacy of ketoprofen related to the route of administration (intramuscular or per os). A double-blind study versus placebo in rheumatoid arthritis. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1992,59(11):769-73.
29. Neighbor M., Puntillo K. Intramuscular ketorolac vs oral ibuprofen in emergency department patients with acute pain. *Acad Emerg Med.* 1998,5(2): 92-93.
30. Tramèr M., Williams J., Carroll D., et al. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998, 42(1):71-79.
31. Altay B., Horasanli K., Sarica K., et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of sublingual or intramuscular piroxicam in the treatment of renal colic. A comparative study. *Urol Int.* 2007; 79(1): 73-75.
32. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска. *Тер. Архив*, 2008, 5, 62-66.
33. Mellemkjaer L., Blot W., Sorensen H., et al. Upper gastrointestinal bleeding among users of NSAIDs: a population-based cohort study in Denmark. *Br J Clin Pharmacol* 2002, 53, 173-181.
34. Altman R., Barthel H. Topical therapies for osteoarthritis. *Drugs.* 2011, 9; 71(10): 1259-1279.

35. Massey T., Derry S., Moore R., McQuay H. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(6):CD007402.
36. Mason L., Moore R., Edwards J., et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: sys-tematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2004, 5: 28.
37. 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: 44-49.
38. 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: 644-665.
39. Chan F., Lanas A., Scheiman J., et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 173-79
40. González E., Patrignani P., Tacconelli S., Rodríguez L. Variability of risk of upper gastrointestinal bleeding among nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum*, 2010; 62(6): 1592-1601.
41. Ramey D., Watson D., Yu C., et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin*. 2005, 21(5): 715-722.
42. Hunt R., Harper S., Watson D., et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol*. 2003, 98(8): 1725-1733.
43. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S., et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:7086 doi:10.1136
44. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011; DOI:10.1371/journal.pmed.1001098.
45. Fosbøl E., Folke F., Jacobsen S., et al. Cause-Specific Cardiovascular Risk Associated With Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Among Healthy Individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010, 3, 395-405
46. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R., et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J*, 2006, 27(14), 1657-1663.
47. White W., West C., Borer J., et al. Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol*. 2007, 99(1): 91-98.
48. Sowers J., White W., Pitt B., et al. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005,165(2):161-168.
49. Singh G., Mithal A., Triadafilopoulos G. Both selective COX-2 inhibitors and non-selective NSAIDs increase the risk of acute myocardial infarction in patients with arthritis; selectivity is with patients, not the drug. *Ann Rheum Dis* 2005, 64 (suppl 3), 85
50. Hawkey C., Talley N., Yemans N., et al. Improvements with esomeprazole in patients with upper gastrointestinal symptoms taking non-steroidal antiinflammatory drugs, including selective COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1028-1036.
51. 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, 701-710.
52. 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, 1621-1626.

53. Goldstein J., Hochberg M., Fort J., et al. Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010, 32(3):401-413.
54. Goldstein J., Eisen G., Lewis B., et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2005, 3-13.
55. Antman E., Bennett J., Daugherty A., et al. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. An Update for Clinicians: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2007; 115: 1634-1642.
56. Polonia J., Boaventure J., Gama G., et al. Influence of nonsteroidal antiinflammatory drugs on renal function and 24-hour blood pressure-reducing effects of enalapril and nifedipine gastrointestinal therapeutic system in hypertensive patients. *J.Hypertens.* 1995; 13:925-931.
57. Morgan T., Anderson A., Bertram D., et al. Effect of indomethacin on blood pressure in elderly people with essential hypertension well controlled on amlodipine or enalapril. *Am J Hypertens.* 2000, 13(11), 1161-1167.
58. Rahme E., Bardou M., Dasgupta K., et al. Hospitalization for gastrointestinal bleeding associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs among elderly patients using low-dose aspirin: a retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2007, 46(2): 265-272.
59. Howes L. Selective COX-2 inhibitors, NSAIDs and cardiovascular events – is celecoxib the safest choice? *Ther Clin Risk Manag.* 2007; 3(5): 831–845.
60. 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), 2138-2151.
61. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России. *PMЖ*, 2006, 15, 1073-1078.
62. van Soest E., Valkhoff V., Mazzaglia G., et al. Suboptimal gastroprotective coverage of NSAID use and the risk of upper gastrointestinal bleeding and ulcers: an observational study using three European databases. *Gut.* 2011 Jun 2. [Epub ahead of print]