REVIEWS

ОБЗОРЫ

DOI: 10.56871/3854.2022.69.43.001
УДК 615.21/.26+615.039+616.037+616.33/.34+615.065+616.61+616.1

НАЗНАЧЕНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ: ПОЛЬЗА И РИСКИ

© *Максим Станиславович Хорошун, Анастасия Андреевна Лазарева*

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Максим Станиславович Хорошун — клинический ординатор кафедры факультетской терапии им. В.А. Вальдмана. E-mail: diablo777.07@mail.ru

Поступила: 10.07.2021 ***Одобрена: 29.08.2021*** ***Принята к печати: 15.02.2022***

РЕЗЮМЕ. Один из принципов современной медицины — купирование болевого синдрома, поскольку независимо от причины возникновения болевых ощущений на состояние пациента боль оказывает пагубное воздействие. В настоящее время наиболее доступным и популярным классом лекарственных средств, используемых в качестве анальгетиков, являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые эффективны, доступны, в том числе и в финансовом аспекте. Помимо обезболивающей, противовоспалительной и жаропонижающей эффективности, НПВП также обеспечивают защиту организма от критических заболеваний, таких как злокачественные поражения и осложнения некоторых сердечно-сосудистых заболеваний, однако данные многочисленных плацебо-контролируемых исследований и метаанализов тревожно свидетельствуют о неблагоприятном влиянии НПВП на частоту желудочно-кишечных, сердечно-сосудистых, печеночных, почечных, церебральных и легочных осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нестероидные противовоспалительные препараты; нестероидная гастропатия; гепатотоксичность; нефротоксичность; поражения сердечно-сосудистой системы.

PRESCRIBING OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS: BENEFITS AND RISKS

© *Maksim S. Horoshun, Anastasia A. Lazareva*

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Maksim S. Horoshun — Clinical Resident of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: diablo777.07@mail.ru

Received: 10.07.2021 ***Revised: 29.08.2021*** ***Accepted: 15.02.2022***

SUMMARY. One of the principles of modern medicine is the relief of pain syndrome, since, regardless of the cause of pain, pain has a detrimental effect on the patient's condition. Currently, the most accessible and popular class of drugs used as analgesics are non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which are effective and affordable, including in a financial aspect. In addition to analgesic, anti-inflammatory and antipyretic efficacy, NSAIDs also protect the body from critical diseases, such as malignant lesions and complications of certain cardiovascular diseases, but data from numerous placebo-controlled studies and meta-analyzes indicate alarmingly

the adverse effect of NSAIDs on the frequency gastrointestinal, cardiovascular, hepatic, renal, cerebral and pulmonary complications.

KEY WORDS: non-steroidal anti-inflammatory drugs; non-steroidal gastropathy; hepatotoxicity; nephrotoxicity; damage to the cardiovascular system.

С момента выделения салицилата из коры ивы примерно в 1830-х годах, а затем открытия аспирина (ацетилсалицилата) Феликсом Хоффманом (Bayer Industry, Германия), в 1897 году нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) получили особый статус в фармацевтической промышленности. В настоящее время НПВП являются одними из самых популярных безрецептурных препаратов во всем мире, составляя 5% всех назначаемых лекарств. НПВП — эффективные лекарства как среди анальгетических средств, так и среди противовоспалительных препаратов, используемых широко в клинической практике. НПВС блокируют циклооксигеназу (ЦОГ), что приводит к угнетению синтеза простагландинов в очаге воспаления и уменьшению сенсибилизации ноцицепторов (болевые рецепторы), к действию альгогенов (химические вещества, способные активировать ноцицепторы); уменьшают механическое сдавливание рецепторных окончаний, нарушая проведение болевой импульсации афферентным путем; уменьшают пирогенное воздействие простагландинов на центр терморегуляции; увеличивают теплоотдачу за счет расширения сосудов кожи и потоотделения. Таким образом обеспечиваются анальгетический, противовоспалительный и жаропонижающий эффекты. НПВП применяют при заболеваниях костно-мышечной системы, суставов, при послеоперационных болях, головной боли напряжения, мигрени, дисменорее, почечной и печеночной коликах, синдроме хронической боли, простудных заболеваниях, лихорадке и т.д.

Традиционно НПВП классифицировались на основе их химических характеристик, причем большинство популярных НПВП классифицировались как основные производные салициловой, уксусной, еноловой, антраниловой кислот или пропионовой кислоты. Однако с развитием научных знаний классификация также была изменена на основе их селективности для ингибирования ферментов циклооксигеназы/простагландин-эндопероксидсинтазы (PGHS), которые являются основными мишенями этих препаратов. Кроме того, была также разработана система классификации НПВП на основе их периода полувыведения, тем не менее, несмотря на межклассовое разнообразие, функции этих лекарственных препаратов относительно схожи. НПВП в основном используются для лечения пациентов, страдающих от боли и воспалительных состояний, таких как хроническая боль, остеоартрит, ревматоидный артрит, послеоперационные хирургические состояния, менструальный болевой синдром и широко используются в качестве анальгетиков и антипиретиков [1, 8]. Недавнее исследование амилоидной бета-индуцированной экспериментальной болезни Альцгеймера у мышей показало, что мефенамовая кислота, используемая для облегчения боли в период менструации, может обеспечить защиту от этого заболевания путем подавления нейровоспаления [15], но у людей, длительно принимающих аспирин, отмечались случаи когнитивных нарушений и увеличивался риск развития деменции, что может свидетельствовать о вероятных нейротоксических эффектах НПВП.

Несмотря на обширную терапевтическую значимость, НПВП характеризуется многочисленными тяжелыми побочными эффектами, включая желудочно-кишечные поражения, сердечно-сосудистые риски, повреждения почек и гепатотоксичность, а также артериальную гипертензию и другие осложнения [1]. Помимо желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, привычное применение НПВП также связано с нефротоксичностью и возможной почечной недостаточностью [2]. Индивидуальная лекарственная токсичность НПВП также была в значительной степени связана с множественными случаями гепатотоксичности [1, 9]. Несмотря на то что НПВП являются наиболее востребованной группой препаратов, применяемых для снятия воспаления и уменьшения боли в ревматологической, кардиологической, хирургической практике, эти лекарственные средства способны индуцировать развитие серьезных клинических проблем, связанных с поражением пищевода, желудка, кишечника, печени, почек [1, 10]. До настоящего времени остается неизученным точный механизм, лежащий в основе возникновения побочных эффектов НПВП.

ПОРАЖЕНИЕ ПИЩЕВОДА ПРИ ПРИЕМЕ НПВП

НПВП являются каузальным фактором повреждения слизистой оболочки не только желудка и двенадцатиперстной кишки, но и пищевода, запуская механизмы развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Известно, что прием НПВП (включая низкие дозы аспирина) способен существенно увеличивать вероятность развития пептического эзофагита с риском образования язв, кровотечения или формированием стриктуры [1, 3, 12]. Поражение пищевода может возникать как следствие прямого раздражающего действия некоторых препаратов (тетрациклины, бисфосфонаты, препараты железа и др.), так и быть следствием опосредованного снижения эффективности антирефлюксных механизмов (миогенные спазмолитики, блокаторы кальциевых каналов и др.) и уменьшения устойчивости слизистой оболочки к повреждающему действию экзо- и эндогенных факторов агрессии. Прием НПВП — независимый фактор риска поражения пищевода и развития ГЭРБ [1, 4, 5, 14].

ГАСТРОПАТИИ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ НПВП

НПВП оказывают специфическое негативное действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Термин «НПВП-гастропатия» впервые был предложен в 1986 году американским ученым С. Ротом [7] для обозначения повреждений слизистой оболочки желудка на фоне терапии НПВС, отличных от дефектов при язвенной болезни. Согласно исследованию V. Merle и соавт. (2004), во Франции более 25% людей старше 40 лет принимают НПВП, при этом риск смерти от ЖКТ-осложнений возрастает в 4 раза. За последние 10 лет потребление нестероидных медикаментов выросло в 3 раза. Нестероидная гастропатия развивается у 30% пациентов, длительно принимающих НПВС. Подавляющее большинство составляют лица пожилого и старческого возраста [1, 7].

Современные представления о природе развития НПВП-гастропатии базируются на циклооксигеназной теории. Механизм действия нестероидных препаратов заключается в ингибировании фермента ЦОГ, который играет важную роль в синтезе простагландинов (ПГ) — медиаторов воспаления. Подавление выработки ЦОГ приводит к уменьшению воспаления. Существует две разновидности фермента: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Первый влияет на синтез ПГ, которые регулируют целостность слизистой оболочки ЖКТ, функцию тромбоцитов и скорость почечного кровотока. Второй принимает участие в синтезе ПГ непосредственно в очаге воспаления [15]. Токсический эффект НПВП связан с неселективным подавлением простагландинов: если снижение выработки ЦОГ-2 вызывает уменьшение воспаления, то ингибирование ЦОГ-1 приводит к ухудшению микроциркуляции и питания слизистой оболочки, уменьшению защитной функции желудочно-кишечного тракта; к нарушению трофики и формированию изъявлений, эрозий, желудочно-кишечных кровотечений. Системное действие НПВП не зависит от способа употребления медикаментов: пероральный, парентеральный или ректальный. В первые дни приема препаратов развивается местное токсическое действие на слизистую оболочку ЖКТ. При пероральном использовании НПВП трансформируются в кислой среде желудка; проникают в эпителиоциты, вызывая их разрушение; на месте поврежденных клеток образуются микроэрозии. Заболевание появляется при непрерывном лечении нестероидными препаратами в течение четырех недель и более, но может возникнуть и после однократного приема НПВС, особенно у пожилых и старых людей. Помимо длительности приема НПВП существует ряд факторов, наличие которых увеличивает риск формирования гастропатии:

- пожилой возраст, поскольку у пациентов старше 65 лет повышается вероятность развития гастропатии во время приема НПВС из-за возрастных изменений желудочно-кишечного тракта: с возрастом наблюдается сокращение числа секреторных клеток, уменьшение выработки соляной кислоты и желудочных ферментов, снижение моторной функции, наличие атрофических изменений слизистой оболочки желудка [14];
- язвенная болезнь желудка в анамнезе, в силу того, что прием нестероидных лекарственных средств оказывает негативное воздействие на скомпрометированную слизистую оболочку, вызывая повторные эрозивные изменения; наличие *Helicobacter pylori* усугубляет течение заболевания, провоцируя формирование изъязвлений;
- большая лекарственная нагрузка, т.е. высокие дозы, продолжительная терапия и/или совместный прием нескольких НПВП увеличивает риск развития осложнений; так, превышение рекоменду-

емой суточной дозы увеличивает риск возникновения гастропатии в 4 раза; при комбинированном приеме различных НПВП побочные действия препаратов суммируются; максимальный риск развития гастропатии отмечается в первый месяц употребления этих лекарственных средств, затем вероятность осложнений снижается, что объясняется адаптацией слизистой оболочки ЖКТ к действию НПВС [1, 4];

- сочетание НПВП с другими лекарственными препаратами увеличивает риск развития поражений слизистой оболочки ЖКТ в несколько раз (например, при совместном использовании НПВС и глюкокортикостероидов); прием НПВС на фоне лечения антикоагулянтами также повышает вероятность возникновения эрозивного кровотечения;
- женский пол, из-за того что женщины чаще и не всегда оправданно употребляют нестероидные препараты: при менструальной боли в животе, головной боли на фоне усталости и стресса;
- вредные привычки, такие как курение и алкоголь, оказывают губительное действие на слизистую оболочку ЖКТ, вызывая ее раздражение и воспаление, что увеличивает риск появления эрозивно-язвенных изменений при приеме НПВП.

В современной гастроэнтерологии вероятность возникновения болезни оценивается, исходя из количества факторов риска у пациентов, особенно у людей пожилого и старческого возраста, вынужденных принимать НПВС [11, 13]. Существует градация вероятности формирования НПВП-гастропатии и ассоциированных с ней осложнений, выделяют три степени риска:

- высокая степень возможного поражения, предполагающая наличие двух факторов риска и более или/и осложненной язвы желудка в прошлом; пациентам рекомендовано избегать назначения НПВС; в этом случае нестероидные препараты назначаются с осторожностью: в минимальной дозе, под «прикрытием» протекторной терапии;
- умеренная степень возможного поражения, которая формируется при одновременном воздействии 1–2 факторов риска, при наличии неосложненной язвы в анамнезе; такие больные при назначении НПВП получают протекторную терапию;
- низкая степень возможного поражения, когда факторы риска не определяются, и в этом случае пациентам не требуется назначение профилактических препаратов.

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ, ВОЗНИКАЮЩАЯ ПРИ ПРИЕМЕ НПВС

Нестероидные противовоспалительные препараты редко вызывают развитие поражений печени, сопровождающихся образованием тяжелого цитолитического синдрома или холестаза. Подобные изменения возникают при применении очень больших доз препаратов, что обусловливает высокую, токсическую концентрацию препарата в гепатоцитах. Терапевтические дозы НПВП могут вызывать гепатотоксические реакции лишь при наличии факторов эндогенной предрасположенности: наличие первичного заболевания печени у пациентов, генетическая предрасположенность и т.д., а также при параллельном употреблении алкоголя, приеме иных лекарственных препаратов с гепатотоксическим действием, при наличии сопутствующей энтеропатии [1, 9].

Энтеропатия часто сопровождается негативным влиянием НПВП на энтероциты, развитием каскада воспалительных реакций, что приводит к повышению концентрации в сыворотке крови цитокинов, в частности туморнекротизирующего фактора, обладающего выраженным гепатотоксическим действием. Прием НПВП приводит к снижению локального синтеза простагландинов, нарушениям в системе микроциркуляции; оказывает неблагоприятное воздействие на ферментные системы митохондрий; способствует нарушению в функционировании системы окислительного фосфорилирования; усиливает альтернирующий эффект свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов [9].

Гастро- и гепатотоксичность НПВП часто являются звеньями одной патогенетической цепи, следствием которой может быть возникновение массивного кровотечения из верхнего отдела пищеварительного тракта, возникшего в условиях дефицита факторов свертывания крови и гипокоагуляции из-за имеющейся печеночной недостаточности. По данным J. Krigeis (2005), кровотечения из эрозий слизистой оболочки у больного с портальной гипертензией и развившейся гастропатией могут составлять до 23% от всех кровотечений при циррозах печени [1, 9, 15]. Факторы риска развития НПВП-индуцированной патологии печени изучены недостаточно, тем не менее известны публикации о таких провоци-

рующих моментах, как пожилой возраст, женский пол, патология гепатобилиарной системы, тяжелые заболевания, способствующие ухудшению кровотока в печени, сочетанный прием препаратов, влияющих на метаболизм НПВП, генетические аномалии активности ферментов, определяющих биотрансформацию НПВП и их метаболитов, гипоальбуминемия, повышение аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы при приеме НПВП в анамнезе [15].

НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ, ВОЗНИКАЮЩАЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НПВП

Наряду с гепато- и гастроэнтеротоксичностью, препараты группы НПВС обладают нефротоксичностью. В группу повышенного риска входят больные старшей возрастной группы, которые длительно получают поддерживающее комбинированное лечение по поводу хронических соматических заболеваний и подвергаются диагностическим процедурам с применением этих лекарственных препаратов. Их доля в числе нефрологических пациентов достигает 66% [2]. Ведущее место в развитии ренальных побочных эффектов занимают нестероидные противовоспалительные препараты, относящиеся к числу наиболее востребованных лекарственных средств. Механизм действия НПВП связан с блокадой синтеза вазодилататорных почечных простагландинов вследствие инактивации фермента циклооксигеназы [2]. Острый тубулоинтерстициальный нефрит — это наиболее частая причина повреждения почек, вызванного приемом НПВП, кроме того, сообщается о риске развития и прогрессирования хронической болезни почек, о необходимости строгого регламентирования назначений НПВП, использования оптимальных дозировок и продолжительности применения, об обязательной оценке факторов риска развития ренальных осложнений. С целью своевременной диагностики нефротоксичности НПВП показано динамическое исследование уровней креатинина в сыворотке крови с подсчетом скорости клубочковой фильтрации, концентрационной способности почек (проба Зимницкого) и показателей общего анализа мочи.

ОСЛОЖНЕНИЯ СО СТОРОНЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ПРИЕМЕ НПВП

Результаты проведенных метаанализов как рандомизированных, так и обсервационных данных, сообщают о сердечно-сосудистых рисках, связанных с использованием НПВП, поэтому специалисты в области кардиологии предостерегают от использования этих препаратов (рофекоксиб, эторикоксиб, диклофенак, ибупрофен) [6]. Органы контроля в области медицины, включая Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в США и Европейское агентство по контролю за лекарственными средствами, выпустили как классовые, так и индивидуальные предостережения против назначений НПВП [6]. НПВП часто используются пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также лицами, находящимися в группе высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии. Важным аспектом в патогенезе развития НПВП-индуцированных сердечно-сосудистых осложнений является дестабилизация артериального давления на фоне приема НПВП, что обусловлено влиянием на простагландиновые механизмы контроля артериальной гипертензии, преимущественно ЦОГ-2-зависимые [6]. В июне 2008 года Европейский комитет по лекарственным средствам (EMEA), проанализировав соотношение польза/риск при применении препаратов, содержащих эторикоксиб, сделал вывод, что прием последнего противопоказан больным с плохо контролируемой артериальной гипертензией в связи с более высокой частотой развития сердечно-почечных нежелательных проявлений, чем при применении других ингибиторов ЦОГ-2. Таким образом, назначение любого НПВП должно учитывать не только эффективность препарата, но и его безопасность. Широко применяемая группа НПВП в России отвечает заявленным требованиям, обладает быстрым анальгетическим и хорошим противовоспалительным эффектом, а также является относительно безопасной группой препаратов, тем не менее врачам следует принимать решение о назначении любого НПВП, основываясь, в первую очередь, на индивидуальной оценке общего риска у пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабак С.В., Бакунин И.Г., Балукова Е.В. и др. Поражения органов пищеварения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. СПб.: ИнформМед; 2013: 284.
2. Дядык А., Куглер Т., Цыба И. и др. Нефротоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов: механизмы, клиника, профилактика. Врач. 2017; 11: 7–11.

3. Исаков В.А. Эпидемиология ГЭРБ: Восток и Запад. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004; S1: 2–6.
4. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Прием НПВП и патология пищевода: связь с основными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), частота развития и факторы риска эрозивного эзофагита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008; 3: 11–6.
5. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. Синдром НПВП-ассоциированного повреждения пищевода: частота, факторы риска, алгоритм лечения. Новости медицины и фармации. 2008; 264: 7–11.
6. Каратеев А.Е. Новые данные по безопасности НПВП: осложнений меньше, чем мы думали раньше. Cons. Med. Неврология/ревматология. 2010; 2: 48–55.
7. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Ивашкин В.Т., ред. Краткое руководство по гастроэнтерологии. М.: М-Вести; 2001: 458.
8. Крицкий А.В., Попов С.В., Корячкин В.А. Анальгетическая эффективность блокады квадратной мышцы поясницы после лапароскопической простатэктомии. Медицина: теория и практика. 2018; 3(4): 79–83.
9. Муравьев Ю.В. Гепатотоксичны ли нестероидные противовоспалительные препараты? Научн. практ. ревматол. 2002; 4: 36–41.
10. Пахомова И.Г., Хорошинина Л.П. Вновь о проблеме безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов: рациональный выбор. Consilium Medicum. 2015; 17(2): 36–40.
11. Пахомова И.Г., Хорошинина Л.П. Особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов у пожилых. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116(11): 169–73.
12. Пахомова И.Г., Успенский Ю.П., Едемская М.А. Поражения пищевода у больных остеоартрозом, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты. Практическая медицина. 2012; 3(58): 86–9.
13. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина; 1998: 704.
14. Хорошинина Л.П., ред. Гериатрия. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 704.
15. Allan S.M., Bagnall J., Baldwin A.G. et al. Fenamate NSAIDs inhibit the NLRP3 inflammasome and protect against Alzheimer's disease in rodent models. Nat. Commun. 2016; 7: 12504.

REFERENCES

1. Babak S.V., Bakunin I.G., Balukova Ye.V. i dr. Porazheniya organov pishchevareniya, indutsirovannyye priyemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. [Lesions of the digestive organs induced by the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs]. Sankt-Peterburg: InformMed Publ.; 2013: 284. (in Russian).
2. Dyadyk A., Kugler T., Tsyba I. i dr. Nefrotoksichnost' nesteroidnykh protivovos-palitel'nykh preparatov: mekhanizmy, klinika, profilaktika. [Nephrotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: mechanisms, clinic, prevention]. Vrach. 2017; 11: 7–11. (in Russian).
3. Isakov V.A. Epidemiologiya GERB: Vostok i Zapad. [Epidemiology of GERD: East and West]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2004; S1: 2–6. (in Russian).
4. Karateyev A.Ye., Uspenskiy Yu.P., Pakhomova I.G., Nasonov Ye.L. Priyom NPVP i pa-tologiya pishchevoda: svyaz' s osnovnymi simptomami gastroezofageal'noy reflyuks-noy bolezni (GERB), chastota razvitiya i faktory riska erozivnogo ezofagita. [Use of NSAIDs and pathology of the esophagus: relationship with the main symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD), incidence and risk factors for erosive esophagitis]. Eks-perimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2008; 3: 11–6. (in Russian).
5. Karateyev A.Ye., Uspenskiy Yu.P., Pakhomova I.G. Sindrom NPVP-assotsiirovannogo povrezhdeniya pishchevoda: chastota, faktory riska, algoritm lecheniya. [NSAID-associated esophageal injury syndrome: frequency, risk factors, treatment algorithm]. Novosti meditsiny i farmatsii. 2008; 264: 7–11. (in Russian).
6. Karateyev A.Ye. Novyye dannyye po bezopasnosti NPVP: oslozhneniy men'she, chem my dumali ran'she. [New NSAID safety data: fewer complications than previously thought]. Cons. Med. Nevrologiya/revmatologiya. 2010; 2: 48–55. (in Russian).
7. Komarov F.I., Rapoport S.I. Ivashkin V.T., red. Kratkoye rukovodstvo po gastroenterologii. [Brief guide to gastroenterology]. Moskva: M-Vesti Publ.; 2001: 458. (in Russian).
8. Kritskiy A.V., Popov S.V., Koryachkin V.A. Anal'geticheskaya effektivnost' bloka-dy kvadratnoy myshtsy poyasnitsy posle laparoskopicheskoy prostatektomii. [Analgesic efficacy of quadratus lumborum block after laparoscopic prostatectomy]. Meditsina: teoriya i praktika. 2018; 3(4): 79–83. (in Russian).
9. Murav'yev Yu.V. Gepatotoksichny li nesteroidnyye protivovospalitel'nyye preparaty? [Are non-steroidal anti-inflammatory drugs hepatotoxic?] Nauchn. Prakt. Revmatol. 2002; 4: 36–41. (in Russian).
10. Pakhomova I. G., Khoroshinina L.P. Vnov' o probleme bezopasnosti nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov: ratsional'nyy vybor. [Revisiting the safety issue of non-steroidal anti-inflammatory drugs: rational choice]. Consilium Medicum. 2015; 17(2): 36–40. (in Russian).
11. Pakhomova I.G., Khoroshinina L.P. Osobennosti primeneniya nesteroidnykh proti-vovospalitel'nykh preparatov u pozhilykh. [Features of the use of

non-steroidal anti-inflammatory drugs in the elderly]. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. C.C. Korsakova. 2016; 116(11): 169–73. (in Russian).

12. Pakhomova I.G., Uspenskiy Yu.P., Yedemskaya M.A. Porazheniya pishchevoda u bol'nykh osteoartrozom, prinimayushchikh nesteroidnyye protivovospalitel'nyye preparaty. [Esophageal lesions in patients with osteoarthritis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs]. Prakticheskaya meditsina. 2012; 3(58): 86–9. (in Russian).
13. Podymova S.D. Bolezni pecheni. [Diseases of the liver]. Moskva: Meditsina Publ.; 1998: 704. (in Russian).
14. Khoroshinina L.P., red. Geriatriya: rukovodstvo dlya vrachey. [Geriatrics: a guide for physicians]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2019: 704. (in Russian).
15. Allan S.M., Bagnall J., Baldwin A.G. et al. Fenamate NSAIDs inhibit the NLRP3 inflammasome and protect against Alzheimer's disease in rodent models. Nat. Commun. 2016; 7: 12504.