

Новый представитель группы нестероидных противовоспалительных препаратов в терапевтическом арсенале российского врача: пелубипрофен



Каратеев А.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское ш., 34А

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — основной класс анальгетиков, используемых в российской медицинской практике для контроля острой и хронической боли при различных заболеваниях и патологических состояниях. НПВП обладают доказанной эффективностью, они удобны в применении и финансово доступны. С другой стороны, НПВП потенциально небезопасны: применение этих лекарств четко ассоциируется с повышением риска класс-специфических осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек.

Ни один из представленных на современном фармакологическом рынке НПВП не может считаться идеальным по соотношению эффективности и безопасности. Это определяет целесообразность разработки новых препаратов из данной лекарственной группы. Так, в настоящее время в терапевтический арсенал российских врачей вошел новый НПВП — представитель семейства производных 2-арилпропионовой кислоты пелубипрофен. Этот препарат, структурно близкий ибупрофену, является умеренным селективным ингибитором циклооксигеназы-2 с весьма благоприятным профилем фармакологических свойств. Пелубипрофен прошел серъезную проверку в ходе серии двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований, в которых он сравнивался с ацеклофенаком и цефекоксибом. Эти работы показали эффективность и низкую частоту нежелательных явлений при лечении новым препаратом неспецифической боли в спине, остеоартрита и ревматоидного артрита.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; эффективность; безопасность; пелубипрофен; рандомизированные клинические исследования.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Новый представитель группы нестероидных противовоспалительных препаратов в терапевтическом арсенале российского врача: пелубипрофен. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(1):102–106. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-102-106

A new representative of the group of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the therapeutic arsenal of a Russian doctor: pelubipirofen

Karateev A.E.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the main class of analgesics used in Russian medical practice to control acute and chronic pain in various conditions. NSAIDs have proven to be effective, easy to use and affordable. On the other hand, NSAIDs are potentially unsafe: the use of these drugs is clearly associated with an increased risk of class-specific complications in the gastrointestinal tract, cardiovascular system and kidneys.

None of the NSAIDs available on the modern pharmaceutical market can be considered ideal in terms of efficacy/safety ratio. This determines the feasibility of developing new drugs from this group.

A new NSAID has now found its way into the therapeutic arsenal of Russian doctors — a member of the 2-arylpropionic acid derivative family, pelubipirofen. This drug, which is structurally similar to ibuprofen, is a moderately selective inhibitor of cyclooxygenase 2 with a very favorable profile of pharmacological properties. Pelubipirofen has been extensively tested in a series of double-blind, randomized and controlled trials comparing it with aceclofenac and celecoxib. These studies have shown the efficacy and low incidence of adverse events in the treatment of non-specific back pain, osteoarthritis and rheumatoid arthritis with the new drug.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs; efficacy; safety; pelubipirofen; randomized clinical trials.

Contact: Andrey Evgenievich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE. A new representative of the group of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the therapeutic arsenal of a Russian doctor: pelubipirofen. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(1):102–106. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-102-106

Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении боли

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — эффективный, надежный, проверенный временем инструмент для контроля острой и хронической боли, широко востребованный представителями различных медицинских специальностей. НПВП были и остаются одним из основных фармакологических средств для симптоматической терапии скелетно-мышечных заболеваний и последствий травм; эти препараты занимают важное место в системе комплексного контроля послеоперационной и онкологической боли; они незаменимы для купирования острой висцеральной боли (почечная и билиарная колики) и лечения дисменореи; играют роль средств «первой линии» при головной боли напряжения и мигрени [1–3]. Соответственно, использование НПВП является частью повседневной клинической работы врачей общей практики, хирургов-ортопедов, ревматологов, неврологов, гинекологов и онкологов. Так, согласно данным опроса 2102 врачей из России и девяти стран СНГ, выполненного в рамках программы КОРОНА-2 (Количественная Оценка Риска Осложнений у Нуждающихся в Анальгетиках), число пациентов со скелетно-мышечной патологией, нуждающихся в назначении НПВП, составляет на амбулаторном приеме у ревматологов более 90%, неврологов — 54,2%, хирургов-ортопедов — 60,0%, врачей общей практики — 34,3% [4].

Наиболее широко НПВП применяются при таких распространенных заболеваниях скелетно-мышечной системы, как остеоартрит (ОА) и неспецифическая боль в спине (НБС). Так, по данным метаанализа Z. Yang и соавт. [5], куда вошли данные 51 наблюдательного исследования ($n = 6\,494\,509$), НПВП при ОА используют в среднем 43,8% больных. По данным когортного исследования G. Coates и соавт. [6] (21 357 пациентов с хронической НБС), лица с данной патологией регулярно принимают НПВП примерно в 30% случаев.

Применение НПВП всегда предполагает индивидуальный, персонализированный подход. Все представители данной лекарственной группы имеют общую фармакологическую мишень — фермент циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), который синтезируется клетками макрофагального и лейкоцитарного ряда в области повреждения и воспаления и отвечает за образование одного из главных медиаторов боли и воспаления, простагландина E_2 (ПГЕ₂). Однако разные НПВП имеют фармакологические особенности, определяющие скорость наступления, длительность и выраженность обезболивающего и противовоспалительного эффекта, а главное, существенные различия по переносимости и риску развития нежелательных явлений (НЯ). Последнее имеет принципиальное значение: НПВП могут вызывать серьезные «класс-специфические» осложнения, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Частота угрожающих жизни НЯ, таких как желудочно-кишечные кровотечения или тромбозмембранные события, при регулярном использовании НПВП достигает 0,5–2 случаев на 100 пациентов/лет. Поэтому при использовании этих препаратов всегда следует учитывать коморбидную патологию и факторы риска, повышающие вероятность развития лекарственных осложнений [7].

Целесообразность создания НПВП

Казалось бы, для решения терапевтических задач российские врачи имеют более чем достаточно разных НПВП: на отечественном фармакологическом рынке их представлено более 20 (имеются в виду международные непатентованные наименования — МНН). Однако если спросить любого практикующего доктора, будет ли он заинтересован в появлении нового препарата из группы НПВП, практически каждый даст положительный ответ. И связано это с тем, что ни один из используемых в настоящее время НПВП не может считаться идеальным. Например, диклофенак, который в прежние годы назывался «золотым стандартом» обезболивающей терапии, и сейчас рассматривается многими докторами как весьма действенный, надежный анальгетический и противовоспалительный препарат [8]. Но его терапевтические возможности существенно лимитирует негативное влияние на ЖКТ и особенно на ССС, что делает использование диклофенака неприемлемым по современным стандартам безопасности у большинства пациентов [9]. Напроксен также весьма эффективен, а главное, обладает наилучшим профилем кардиоваскулярной безопасности среди всех НПВП. Однако риск серьезных осложнений со стороны ЖКТ при использовании этого препарата еще выше, чем у диклофенака [9]. Эторикоксиб — препарат, который относится к группе селективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов) и обладает хорошей переносимостью в отношении ЖКТ. Но, к сожалению, этот препарат весьма небезопасен в отношении ССС, что особенно четко проявляется в его способности дестабилизировать артериальную гипертензию [10]. Это в значительной степени ограничивает применение эторикоксиба у лиц старших возрастных групп (составляющих основную категорию «потребителей» НПВП), большинство из которых имеют повышенное давление и получают регулярную антигипертензивную терапию. Перечисление проблем можно продолжить практически для всех НПВП, используемых в реальной клинической практике.

Несовершенство современных НПВП определяет целесообразность создания и внедрения в практику новых представителей этой лекарственной группы. За последние два десятилетия фармакологи пытались реализовать несколько направлений для их улучшения. Так, был предложен препарат, способный совместно блокировать ЦОГ-2 и липооксигеназу 5 (фермент, отвечающий за синтез лейкотриенов), — ликофелон; препарат, имеющий в своем составе донатор NO-группы (проект CINOD), — напроксинод; препарат, блокирующий ингибиторы индуцируемой NO-синтетазы (iNOS), — амтолметингуаил; препараты, представляющие собой комбинацию НПВП и гастропротекторов (напроксен + эзомепразол, нимесулид + пантопразол, ибупрофен + фамотидин и др.) [11]. Продолжается разработка молекул, способных блокировать потенциально более интересную «мишень», чем ЦОГ-2, — микросомальную ПГЕ₂-синтетазу-1 (mPGES-1) [12].

К сожалению, эти лекарства не решили проблему безопасного применения НПВП. Некоторые из разработок так и не вошли в реальную практику, и их продвижение остановилось на уровне клинических испытаний II–III фазы. Другие были зарегистрированы и используются (или использовались) врачами, в том числе в нашей стране, но не показали существенных преимуществ в сравнении с НПВП, уже имеющимися на фармакологическом рынке.

Одним из перспективных направлений создания новых НПВП может быть модификация имеющихся молекул, т. е. разработка оригинального препарата «внутри» уже существующей фармакологической группы. В этом плане большой интерес представляет семейство производных 2-арилпропионовой кислоты (профены), к которой относится один из самых популярных в мире анальгетических препаратов ибупрофен. В настоящее время эту группу входят более 20 препаратов (МНН), в том числе широко используемые в нашей стране кетопрофен, декскетопрофен и напроксен.

Следует напомнить, что ибупрофен, синтезированный Стюартом Адамсом и Джоном Николсоном из компании Boots UK Limited в 1961 г., в течение многих лет считался одним из наиболее эффективных и безопасных НПВП [13]. Клиническое использование этого препарата для лечения ревматоидного артрита (РА) было начато в 1963 г., а с 1969 г. ибупрофен под торговым наименованием «Бруфен» вошел в медицинскую практику СССР [14]. В дальнейшем, с 1983 г., ибупрофен был зарегистрирован как безрецептурный препарат (ОТС) и вскоре завоевал позицию наиболее востребованного средства для амбулаторного лечения патологических состояний, сопровождающихся болью и лихорадкой [15]. В качестве подтверждения эффективности безрецептурного ибупрофена можно привести работу R. Moore и соавт. [16], представляющую метаанализ 456 РКИ (около 50 тыс. пациентов), в которых изучалось действие однократного приема различных анальгетиков для купирования острой боли. По индексу NNT (Number Needed to Treat; число больных, которых нужно пролечить для получения заданного отличия от плацебо) для снижения боли на 50% и более ибупрофен занял одно из первых мест: для дозы 200 мг этот индекс составил 2,7, для 400 мг — 2,5.

До настоящего времени ибупрофен достаточно широко применяется и с целью длительного лечения боли при ревматических заболеваниях, таких как РА, ОА и анкилозирующий спондилит. В частности, ибупрофен часто использовался в качестве активного контроля для «новых» (на тот момент) НПВП в масштабных клинических исследованиях. Однако в этом случае ибупрофен назначается с высоких (максимальных) суточных дозах — по 800 мг 3 раза в день. И тогда его главное преимущество (хороший профиль безопасности), характерное для применения низких безрецептурных доз, полностью теряется [17–19]. Это четко показывает масштабное исследование N. Bhala и соавт. [9], которые провели метаанализ 280 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), где число НЯ при использовании НПВП сравнивалось с плацебо ($n = 124\,513$), и 474 РКИ, в которых проводилось сравнение с другими НПВП ($n = 229\,296$). Согласно полученным результатам, риск (отношение шансов) для желудочно-кишечных кровотечений и кардиоваскулярных осложнений составил для ибупрофена 3,97 и 1,44, для диклофенака — 1,89 и 1,41, для напроксена — 4,22 и 0,93, для коксибов — 1,81 и 1,37 соответственно. Как видно, вероятность развития серьезных осложнений при использовании ибупрофена была выше, чем в случае применения других популярных НПВП.

Очевидно, что в современных условиях, учитывая жесткое отношение медицинского сообщества к проблеме лекарственной безопасности, уровень осложнений при длительном использовании высоких доз ибупрофена не может считаться допустимым.

Соответственно, мы нуждаемся в появлении препарата, который, с одной стороны, имел бы преимущества ибупрофена (или всей группы профенов) в отношении анальгетического и противовоспалительного эффекта, с другой — не имел его недостатков в плане развития НЯ при использовании в высоких противовоспалительных дозах.

Пелубипрофен

Таким препаратом может стать новый представитель группы НПВП, зарегистрированный в России в 2024 г., — пелубипрофен¹. Этот препарат (по химической структуре — 2-[4-(оксоциклогексиденметил) фенил] пропионовая кислота) был синтезирован в лаборатории фармакологической фирмы Daewon Pharmaceuticals (Южная Корея) и разрешен к использованию в клинической практике с 2007 г. [21].

Пелубипрофен структурно близок своему «прародителю» ибупрофену и относится к неселективным ингибиторам ЦОГ-2. Однако, по данным J. Shin и соавт. [20], 50% ингибирующая концентрация нового препарата (IC_{50}) для ЦОГ-1 и ЦОГ-2 составляет $10,66 \pm 0,99$ и $2,88 \pm 1,01$ мкмоль соответственно, т. е. 1: 3,7. Поскольку ингибирующая концентрация препарата для ЦОГ-1 почти в 4 раза выше, чем для ЦОГ-2, пелубипрофен должен рассматриваться как преимущественно селективный ингибитор ЦОГ-2.

Следует отметить, что, согласно методическому обзору серии фармакологических исследований M. Pairet и J. van Ryn [21], для преимущественно селективных НПВП, таких как нимесулид и мелоксикам, соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-1/ЦОГ-2 (по данным разных работ и в зависимости от метода определения) колеблется от 3 до 30.

Помимо класс-специфического влияния на ЦОГ-2, для пелубипрофена описаны ряд других фармакологических эффектов, которые могут усиливать его терапевтическое действие. Это, в первую очередь, блокада фермента β -киназы I κ B (IKK- β), участвующего в синтезе NF- κ B — ядерного фактора, задействованного в одном из центральных внутриклеточных сигнальных путей (TAK1 / IKK- β / NF- κ B), ответственных за развитие воспаления и программируемой гибели клетки (апоптоз). Кроме этого, при использовании пелубипрофена на животных моделях было показано опосредованное снижение экспрессии ЦОГ-2, индуцируемого оксида азота (iNOS), фактора некроза опухоли α , а также основных провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ1 β и ИЛ6 [20].

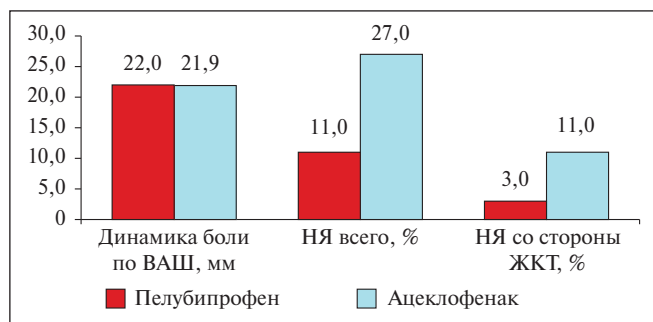
Препарат обладает высокой биодоступностью и после перорального приема практически полностью (99%) и быстро абсорбируется из ЖКТ. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетику пелубипрофена. Максимальная концентрация препарата в крови (C_{max}) определяется в среднем уже через 2 ч после приема. Связывание пелубипрофена и его метаболитов с альбумином плазмы достигает 98,9%. Большая часть активного вещества метаболизируется с образованием метаболитов (транс-ОН, цис-ОН формы, ненасыщенная ОН форма и насыщенная кетонная форма), которые выводятся почками (60%) и через кишечник (40%) в течение суток [20].

¹Регистрационное удостоверение ЛП-№(005121)-(РГ-РУ); доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c78c87d9-238b-45d8-b564-52ab47b02c6e

Пелубипрофен прошел серьезную проверку терапевтического потенциала и безопасности в ходе серии из нескольких двойных слепых РКИ, соответствующих высоким требованиям «доказательной медицины» [22–24]. Так, он успешно выдержал сравнение с ацеклофенаком — представителем группы НПВП, который в нашей стране считается одним из наиболее удачных по соотношению эффективности и низкого риска класс-специфических осложнений.

Лечебное действие пелубипрофена и ацеклофенака изучали в ходе двух 4-недельных РКИ у пациентов с наиболее частыми скелетно-мышечными заболеваниями — ОА и хронической НБС.

В первой из этих работ южнокорейские ученые В. Shin и соавт. [22] применили пелубипрофен в дозе 30 мг 3 раза в сутки и ацеклофенак 100 мг 2 раза в сутки у 263 пациентов с хронической НБС. К концу периода наблюдения динамика боли (по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале — ВАШ) была несколько выше при использовании нового НПВП, в сравнении с контрольным: $30,0 \pm 19,85$ и $28,88 \pm 17,86$ мм, различие было статистически незначимым ($p=0,6764$). Авторами исследования был проведен дополнительный анализ по динамике отдельных разделов опросника Освестри. Эти данные показали преимущество пелубипрофена по ряду параметров. Так, в разделе «интенсивность боли» динамика составила соответственно $1,27 \pm 0,99$ и $1,10 \pm 0,97$ ($p<0,001$), в разделе «стояние» — $0,71 \pm 0,85$ и $0,49 \pm 0,90$ ($p<0,0001$), «сон» — $0,71 \pm 0,85$ и $0,45 \pm 0,63$ ($p=0,0340$), «путешествия» — $0,90 \pm 0,88$ и $0,55 \pm 0,84$ ($p=0,0039$). Общее число пациентов с улучшением состояния (оценка 4 и 5 по 5-балльной шкале Ликерта) не различалось и достигло в группе пелубипрофена 85,4%, ацеклофенака — 80,4% ($p=0,344$). Суммарное число НЯ было несколько ниже в группе нового препарата (28,57%) в сравнении с контролем (28,46%; $p=0,9843$).



Эффективность и безопасность пелубипрофена 90 мг/сут и ацеклофенака 200 мг/сут при ОА в ходе 4-недельного РКИ (n=191) (адаптировано из [23])

Efficacy and safety of pelubipirofen 90 mg/day and aceclofenac 200 mg/day in osteoarthritis in a 4-week RCT (n=191) (adapted from [23])

В ходе второго 4-недельного РКИ, проведенного J. Shin и соавт. [23], пелубипрофен в дозе 30 мг 3 раза в сутки и ацеклофенак в дозе 100 мг 2 раза в сутки были назначены 191 пациенту с ОА, испытывавшему умеренную/выраженную суставную боль. К концу периода наблюдения интенсивность болевых ощущений (по 100-миллиметровой ВАШ) в группе пелубипрофена снизилась с $57,9 \pm 11,9$ до $35,9 \pm 18,8$ мм, в группе ацеклофенака — с $56,3 \pm 11,9$ до $34,4 \pm 18,3$ мм (различия статистически незначимы; см. рисунок). Пелубипрофен не уступал ацеклофенаку и в динамике индекса WOMAC: боль -2,2 и -3,1; функция -8,3 и -10,2, скованность -1,2 и -1,3 (различия статистически незначимы). Число пациентов с хорошим и отличным результатом терапии (по шкале Ликерта) составило 71,3 и 73,3% ($p=0,772$). Потребность в дополнительном анальгетике (парацетамол) на 4-й неделе терапии составила $3,9 \pm 2,9$ и $4,3 \pm 3,2$ таблетки в неделю ($p=0,673$).

Но при этом общее число НЯ в группе нового препарата оказалось существенно меньше, более чем в 2 раза: 11 и 27% соответственно ($p=0,005$); это касалось, в первую очередь, осложнений со стороны ЖКТ, частота которых составила 3 и 11% соответственно ($p=0,048$; см. рисунок).

Еще одно исследование, выполненное I. Choi и соавт. [24], предусматривало сравнение пелубипрофена и целекоксиба. Последний, как известно, общепризнанно считается НПВП с наилучшим суммарным профилем ЖКТ- и кардиоваскулярной безопасности. В ходе этого 6-недельного РКИ пелубипрофен 30 мг 3 раза в сутки и целекоксиб 200 мг 2 раза в сутки были назначены 145 пациентам с РА, испытывающим умеренную/сильную боль. Все пациенты, помимо назначенных НПВП, также получали стабильную базисную терапию метотрексатом, сульфасалазином, гидроксихлорохином и лефлуномидом; 66% — низкие дозы глюкокортикоидов. Динамика боли по ВАШ при использовании этих препаратов составила $26,2 \pm 19,5$ и $21,2 \pm 20,8$ мм соответственно (различия были статистически незначимы). Аналогичный результат был отмечен в отношении снижения выраженности нарушений функции (индекс HAQ): $0,2 \pm 0,5$ и $0,2 \pm 0,5$ соответственно. Потребность в дополнительном анальгетике (парацетамол) к 6-й неделе терапии составила $1,6 \pm 3,1$ и $1,5 \pm 3,6$ таблетки в сутки (различия статистически незначимы). Общее число НЯ в обеих группах не различалось, составив 50,6 и 36,8% соответственно ($p=0,09$).

Таким образом, новый представитель семейства производных 2-арилпропионовой кислоты — пелубипрофен — не уступает по своей эффективности и переносимости при лечении НБС, ОА и РА популярным НПВП с наилучшим сочетанием хорошего лечебного действия и благоприятного профиля безопасности — ацеклофенаку и целекоксибу. Хотя данные по клиническому применению пелубипрофена ограничены, тем не менее результаты РКИ свидетельствуют о серьезных перспективах нового представителя группы НПВП для контроля боли при скелетно-мышечных заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Яхно НН, редактор. Боль. Практическое руководство. Москва: МЕДпресс-информ; 2022. ISBN 978-5-907504-41-7 [Yakhno NN, editor. Pain. Practical guide. Moscow: MEDpress-inform; 2022.

2. Amaechi O, Huffman MM, Featherstone K. Pharmacologic Therapy for Acute Pain. *Am Fam Physician*. 2021 Jul 1;104(1):63-72.

3. Maharty DC, Hines SC, Brown RB. Chronic Low Back Pain in Adults: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2024 Mar;109(3):233-44.

4. Каратеев АЕ. Болезни костно-мышечной системы в практике 2102 врачей разных специальностей: структура патологии и мнение специалистов об эффективности НПВП (предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2). *Consilium medicum*. 2013;(9):95-100.
[Karateev AE. Diseases of the musculoskeletal system in practice of 2102 doctors of different specialties: the structure of pathology and the opinions of experts about the effectiveness of NSAIDs (preliminary data from epidemiological study CORONA-2). *Consilium medicum*. 2013;(9):95-100 (In Russ.)].
5. Yang Z, Mathieson S, Kobayashi S, et al. Prevalence of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Prescribed for Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Nov;75(11):2345-58. doi: 10.1002/acr.25157. Epub 2023 Jun 19.
6. Coates G, Clewes P, Lohan C, et al. Chronic Low Back Pain with and without Concomitant Osteoarthritis: A Retrospective, Longitudinal Cohort Study of Patients in England. *Int J Clin Pract*. 2023 Nov 9;2023:5105810. doi: 10.1155/2023/5105810
7. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(Прил. 1):1-29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
[Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl. 1):1-29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29 (In Russ.)].
8. Van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM, et al. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Mar 19;17(1):66. doi: 10.1186/s13075-015-0554-0
9. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhalal 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.
10. Krum H, Swergold G, Curtis SP, et al. Factors associated with blood pressure changes in patients receiving diclofenac or etoricoxib: results from the MEDAL study. *J Hypertens*. 2009 Apr;27(4):886-93. doi: 10.1097/HJH.0b013e328325d831
11. Каратеев АЕ. Модификация традиционных НПВП как метод повышения их безопасности и удобства применения. *Русский медицинский журнал*. 2015;7(23):392-6.
[Karateev AE. Modification of traditional NSAIDs as a method of increasing their safety and ease of use. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2015;7(23):392-6 (In Russ.)].
12. Bülbül B, Küçüküzümlü I. Microsomal Prostaglandin E2 Synthase-1 as a New Macromolecular Drug Target in the Prevention of Inflammation and Cancer. *Anticancer Agents Med Chem*. 2019;19(10):1205-22. doi: 10.2174/1871520619666190227174137
13. Rainsford KD. Ibuprofen: from invention to an OTC therapeutic mainstay. *Int J Clin Pract Suppl*. 2013 Jan;(178):9-20. doi: 10.1111/ijcp.12055
14. Денисов ЛН, Сидельникова СМ, Павленко ТМ и др. Опыт клинического изучения брufen в ревматологической практике. В сб.: Результаты клинического изучения лекарственного препарата брufen. Москва; 1973. С. 27-3.
[Denisov LN, Sidelnikova SM, Pavlenko TM, et al. The experience of clinical study of brufen in rheumatology practice. In: The results of a clinical study of the drug brufen. Moscow; 1973. P. 27-32 (In Russ.)].
15. Moore AR, Derry S, Straube S, et al. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. *Pain*. 2014 Jan;155(1):14-21. doi: 10.1016/j.pain.2013.08.013. Epub 2013 Aug 19.
16. Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults — an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 28;2015(9):CD008659. doi: 10.1002/14651858.CD008659.pub3
17. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*. 2000 Sep 13;284(10):1247-55. doi: 10.1001/jama.284.10.1247
18. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, et al; TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 Aug 21-27;364(9435):675-84. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16894-3
19. Obeid S, Libby P, Husni E, et al. Cardiorenal risk of celecoxib compared with naproxen or ibuprofen in arthritis patients: insights from the PRECISION trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022 Sep 3;8(6):611-21. doi: 10.1093/ehjcvp/pvac015
20. Shin JS, Baek SR, Sohn SI, et al. Anti-inflammatory effect of pelubipirofen, 2-[4-(oxocyclohexylidenemethyl)-phenyl]propionic acid, mediated by dual suppression of COX activity and LPS-induced inflammatory gene expression via NF- κ B inactivation. *J Cell Biochem*. 2011 Dec;112(12):3594-603. doi: 10.1002/jcb.23290
21. Pairet M, van Ryn J. Experimental models used to investigate the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res*. 1998 Oct;47 Suppl 2:S93-101. doi: 10.1007/s000110050289
22. Shin BJ, Kim TK, Baik JS, Shim DM. Comparison The Safety and The Efficacy between the Group of using Pelubipirofen Tab. and the Group of using Aceclofenac Tab. on Back Pain Patients — Multi Institution, Double Blind, Random Sample. *J Korean Soc Spine Surg*. 2012 Jun;19(2):38-46. doi: 10.4184/jkss.2012.19.2.38. Epub 2012 Jun 30 (In Korean).
23. Shin JY, Chang MJ, Kim MK, et al. Efficacy and safety of short-term use of a pelubipirofen CR and aceclofenac in patients with symptomatic knee osteoarthritis: A double-blinded, randomized, multicenter, active drug comparative, parallel-group, phase IV, non-inferiority clinical trial. *PLoS One*. 2020 Sep 29;15(9):e0238024. doi: 10.1371/journal.pone.0238024
24. Choi IA, Baek HJ, Cho CS, et al. Comparison of the efficacy and safety profiles of a pelubipirofen versus celecoxib in patients with rheumatoid arthritis: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, phase III, non-inferiority clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Nov 18;15:375. doi: 10.1186/1471-2474-15-375

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

04.11.2024 / 21.01.2025 / 22.01.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Акрихин». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The article is sponsored by Akrikhin. The conflict of interests did not affect the results of the study. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>