



Влияние полиморфизмов гена PTGS1 на эффективность и безопасность послеоперационного обезболивания кеторолаком у пациентов с неосложненным острым калькулезным холециститом

Мурадян А. А.¹, Сычев Д. А.¹, Благовестнов Д. А.¹, Петров Д. И.¹, Скукин Д. С.², Епифанова И. П.¹,
Созаева Ж. А.¹, Качанова А. А.¹, Денисенко Н. П.¹, Абдуллаев Ш. П.¹, Гришина Е. А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», 129010, г. Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3

Для цитирования: Мурадян А. А., Сычев Д. А., Благовестнов Д. А., Петров Д. И., Скукин Д. С., Епифанова И. П., Созаева Ж. А., Качанова А. А., Денисенко Н. П., Абдуллаев Ш. П., Гришина Е. А. Влияние полиморфизмов гена PTGS1 на эффективность и безопасность послеоперационного обезболивания кеторолаком у пациентов с неосложненным острым калькулезным холециститом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;200(4): 112–118. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-200-4-112-118

✉ Для переписки:

**Мурадян
Андраник Александрович**
andranik_muradian@mail.ru

Мурадян Андраник Александрович, к.м.н., ассистент кафедры неотложной и общей хирургии

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, член корр. РАН, ректор

Благовестнов Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, декан хирургического факультета

Петров Демьян Игоревич, к.м.н. ассистент кафедры неотложной и общей хирургии

Скукин Дмитрий Сергеевич, врач-хирург хирургического отделения

Епифанова Ирина Павловна, старший лаборант кафедры неотложной и общей хирургии

Созаева Жаннет Алимовна, младший научный сотрудник отдела молекулярной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины

Качанова Анастасия Алексеевна, младший научный сотрудник отдела молекулярной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины

Денисенко Наталья Павловна, к.м.н., заведующий отделом персонализированной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич, канд. биол. наук, заведующий отделом молекулярной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины

Гришина Елена Анатольевна, д-р биол. наук, доцент, директор НИИ молекулярной и персонализированной медицины

Резюме

Цель: Целью исследования было оценить возможную ассоциацию полиморфизмов гена PTGS1 (rs10306135, rs12353214) с клинической эффективностью и безопасностью кеторолака в отношении послеоперационной боли.

Материалы и методы: В исследование было включено 107 пациентов после видеолaparоскопической холецистэктомии, которым в качестве послеоперационного обезболивания применяли кеторолак 30 мг. 3 раза в день. Всех пациентов генотипировали по PTGS1 (rs10306135, rs12353214). Оценка болевого синдрома осуществлялась при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), опросника боли Мак-Гилла. Профиль нежелательных реакций оценивался по динамике показателей красной крови, как возможного триггера развития желудочно-кишечных кровотечений по методике глобальной оценке триггеров (GTT)

EDN: PDJHED



Результаты: По данным (ВАШ) и опросника боли Мак — Гилла статистически достоверных различий в интенсивности болевого синдрома между двумя группами не выявлено. Статистически достоверных различий в динамике показателей красной крови так же не выявлено.

Заключение: Нами не было обнаружено ассоциации между носительством генотипа PTGS1 (rs10306135, rs12353214) и эффективностью послеоперационного обезболивания кеторолаком, так же не было обнаружено связи с риском развития нежелательных реакций после обезболивания кеторолаком.

Ключевые слова: Холецистэктомия, кеторолак, послеоперационное обезболивание, фармакогенетика, PTGS1

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-200-4-112-118>



Influence of PTGS1 gene polymorphisms on efficiency and safety of post-operative Ketorolac treatment of uncomplicated acute calculus cholecystitis

A. A. Muradian¹, D. A. Sychev¹, D. A. Blagovestnov¹, D. I. Petrov¹, D. S. Skukin², I. P. Epifanova¹, Z. A. Sozaeva¹, A. A. Kachanova¹, N. P. Denisenko¹, S. P. Abdullaev¹, E. A. Grishina¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2/1, Bld. 1, Barricade st., Moscow, 125993, Russia

² N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Health Department, 3 Bolshaya Sukharevskaya square, Moscow, 129090, Russia

For citation: Muradian A. A., Sychev D. A., Blagovestnov D. A., Petrov D. I., Skukin D. S., Epifanova I. P., Sozaeva Z. A., Kachanova A. A., Denisenko N. P., Abdullaev S. P., Grishina E. A. Influence of PTGS1 gene polymorphisms on efficiency and safety of post-operative Ketorolac treatment of uncomplicated acute calculus cholecystitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;200(4): 112–118. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-200-4-112-118

Andranik A. Muradian, MD, Cand. of Med. Sci, Assistant, Department of Emergency and General Surgery; ORCID: 0000-0003-4367-637X

Dmitry A. Sychev, MD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, rector; ORCID: 0000-0002-4496-3680

Dmitry A. Blagovestnov, MD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Dean of the Faculty of Surgery; ORCID: 0000-0001-5724-6034

Demyan I. Petrov, MD, Cand. of Med. Sci, Assistant, Department of Emergency and General Surgery;

Dmitry S. Skukin, Surgeon, Department of Surgery; ORCID: 0000-0003-0475-7441

Irina P. Epifanova, Senior Laboratory Assistant, Department of Emergency and General Surgery; ORCID: 0000-0003-0892-7153

Zhannet A. Sozaeva, Assistant Researcher, Molecular Medicine Department, Molecular and Personalized Medicine Research Institute; ORCID: 0000-0001-5166-7903

Anastasia A. Kachanova, Assistant Researcher, Molecular Medicine Department, Molecular and Personalized Medicine Research Institute; ORCID: 0000-0003-3194-4410

Natalya P. Denisenko, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Personalized Medicine of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine; ORCID: 0000-0003-3278-5941

Sherzod P. Abdullaev, Cand. Biol. Sci., Head of the Department of Molecular Medicine of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine; ORCID: 0000-0001-9001-1499

Elena A. Grishina, Dr. Biol, Associate Professor, Director of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine; ORCID: 0000-0002-5621-8266

✉ Corresponding author:

Andranik A. Muradian
andranik_muradian@mail.ru

Summary

Objective: The study aimed to evaluate the possible association of PTGS1 gene polymorphisms (rs10306135, rs12353214) with the clinical efficacy and safety of ketorolac in relation to postoperative pain.

Materials and methods: The study included 107 patients after video laparoscopic cholecystectomy, who received ketorolac 30 mg as postoperative pain relief 2.0 x 3 times a day. All patients were genotyped for PTGS1 (rs10306135, rs12353214). The pain syndrome was assessed using the Visual Analog scale (VAS), the McGill pain questionnaire. The profile of adverse reactions was assessed by the dynamics of red blood counts, as a possible trigger for the development of gastrointestinal bleeding according to the method of global assessment of triggers (GTT).

Results: According to the VAS and the McGill pain questionnaire, there were no statistically significant differences in the intensity of pain between the two groups. There were also no statistically significant differences in the dynamics of red blood counts.

Conclusion: We did not find an association between the carriage of the PTGS1 genotype (rs10306135, rs12353214) and the effectiveness of postoperative anesthesia with ketorolac, and we did not find an association with the risk of developing adverse reactions after ketorolac anesthesia.

Keywords: cholecystitis, ketorolac, postoperative analgesia, pharmacogenetics, PTGS1

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Более 30 миллионов человек принимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) каждый день [1] a series of studies of such complications in patients with rheumatic disease have been carried out based on data from the Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System (ARAMIS. Это число значительно выросло с увеличением использования безрецептурных и рецептурных НПВП, низких доз аспирина и последующими сообщениями об их потенциальных противоопухолевых эффектах. Эффективность НПВП как противовоспалительных анальгетиков не вызывает сомнений, но их побочные эффекты вызывают опасения. Они касаются в основном сердечно-сосудистой системы, почек, печени и желудочно-кишечного тракта. В последнее время побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы привлекают большое внимание [2, 3] as compared with nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs, но частота и тяжесть поражения желудочно-кишечного тракта по-прежнему вызывают беспокойство. Соответственно, частота гастродуоденальной язвы колеблется от 5% до 80% в краткосрочных эндоскопических исследованиях [4] и от 15% до 40% у лиц, длительно принимающих лечение [5]. НПВП также повреждают тонкий кишечник [6] the clinical implications and pathogenesis. Methods: A systematic search was made through Medline and Embase to identify possible adverse effects of NSAIDs on the large and small intestine. Results: Ingested NSAIDs may cause a nonspecific colitis (in particular, fenemates – у 70% длительно принимающих НПВП наблюдается воспаление тонкого кишечника, а у 30% – эрозии или язвы [7] such as fecal calprotectin. However, stool markers are not widely available and the precise nature of this inflammation is uncertain. We used wireless capsule enteroscopy to quantitate and assess the nature of the small bowel damage caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs when taken on a short-term basis. Methods: Forty healthy volunteers underwent a baseline capsule enteroscopy and fecal calprotectin test. After taking diclofenac slow-release 75 mg twice a day (with omeprazole 20 mg twice a day for gastroprotection. Повреждение желудка и тонкой кишки связано с различными проблемами лечения и иногда с опасными для жизни осложнениями, такими как кровотечение, стриктуры и перфорации.

Было проведено множество исследований патогенеза повреждения желудочно-кишечного тракта, вызванного НПВП. НПВП ингибируют простагландин-эндопероксид синтазу 1 (PTGS1 или COX1) и COX2, что вызывает повреждение желудочно-кишечного тракта [8, 9, 10]. Вызванное НПВП снижение уровня простагландинов в слизистой оболочке, связанное с ингибированием COX1, коррелирует с повреждением желудка и тонкой кишки [11, 12, 13], которое может быть ослаблено введением экзогенных простагландинов [14, 15, 18] placebo-controlled study was carried out to see whether the synthetic E prostaglandin, misoprostol, would prevent gastric ulcer induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs. Поскольку COX2 не экспрессируется в желудочно-кишечном тракте, селективные ингибиторы COX2 считаются более безопасными, чем неселективные НПВП [14, 16, 17, 18] placebo-controlled study was carried out to see whether the synthetic E prostaglandin, misoprostol, would prevent gastric ulcer induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs. Предполагаемые механизмы повреждения желудка включают опосредованное простагландином увеличение секреции кислоты желудочного сока, уменьшение секреции слизи и бикарбоната, уменьшение пролиферации клеток и уменьшение кровотока через слизистые оболочки [19]. Все эти процессы мешают заживлению слизистой оболочки, но наблюдаемые изменения были лишь незначительными [19, 20], и повреждение, казалось, не имело иницирующего действия. Более того, есть исследование, в котором сообщается, что снижение простагландинов слизистой оболочки было не столь важным в патогенезе повреждения тонкой кишки, сколько обсеменение слизистой желудка грамотрицательными бактериями. Повреждение слизистой связано предположительно с высвобождением токсинов [21].

Дальнейшие исследования показали, что простагландины слизистой оболочки желудка и тонкой кишки могут быть снижены на 95–98% без повреждения слизистой оболочки [1, 12, 21], что было подтверждено на мышах с COX1 [21, 8, 11].

Целью исследования было оценить возможную ассоциацию полиморфизмов гена PTGS1 (rs10306135, rs12353214) с клинической эффективностью и безопасностью кеторолака в отношении послеоперационной боли.

Материалы и методы

Данное исследование одобрено комитетом по этике научных исследований Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России (протокол № 10 от 19 декабря 2017 г). В этом обсервационном клиническом исследовании принимали участие 107 пациентов с неосложненным острым калькулезным холециститом, которым была выполнена видеолапароскопическая холецистэктомия и проведено периоперационное лечение согласно оптимизированному протоколу ускоренного восстановления (FastTrack Surgery/ERAS). Информированное согласие на участие в данном исследовании подписано всеми участниками. Все пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, времени операции,

наличию сопутствующей патологии, времени от начала заболевания до операции. У всех пациентов за время госпитализации осуществляли забор цельной крови с последующим генотипированием с помощью полимеразной цепной реакции – ПЦР в режиме реального времени. Обезболивающую эффективность оценивали при помощи ВАШ через 2, 6, 12, 24, 36, 48 часов и опросника боли Мак-Гилла. Профиль нежелательных реакций на фоне обезболивания кеторолаком оценивался по динамике показателей гемоглобина и эритроцитов, как триггера развития желудочно-кишечных кровотечений, в том числе и «скрытых» по данным «методики глобальной оценки триггеров» Global Trigger Tool (GTT).

Критерии включения пациентов в исследование

В исследование были включены пациенты с неосложненным острым калькулезным холециститом в возрасте от 18 до 85 лет, без тяжелой сопутствующей патологии (анестезиологический риск по ASA I–II), с массой тела от 45 до 110 кг, со сроком

от начала заболевания до операции не более 72 часов. Также противопоказанием к участию в исследовании было наличие аллергии на кеторолак, ранее перенесенные операции на верхнем этаже брюшной полости.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов осуществлялась программным обеспечением STATISTICA 10. С помощью теста Шапиро–Уилка данные были проверены на нормальность. Учитывая, что данные не соответствовали критериям нормальности, статисти-

ческие сравнения между двумя независимыми группами проводились с использованием U-критерия Манна–Уитни. Статистическая значимость была установлена на уровне 0,05. Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение.

Результаты

В целом пациенты по полиморфному маркеру rs10306135 гена PTGS1 были гомозиготными по дикому типу (не обнаружен исследуемый полиморфизм гена) в 65,4%; гомозиготы и гетерозиготы по полиморфному маркеру rs10306135 в 34,6%. По

полиморфному маркеру rs12353214 гена PTGS1 гомозиготы без полиморфизма встречались в 72%; гомозиготы и гетерозиготы по полиморфному маркеру rs12353214 – в 28%. Распределение генотипов представлено в *таблице 1*.

Полиморфизм	Аллель	Количество, n (%)
PTGS1 rs10306135	Дикий тип AA	
	Мутантный аллель AT+TT	70 (65,4%)
	Wild type AA	37 (34,6%)
	Mutant allele AT+TT	
PTGS1 rs12353214	Дикий тип CC	
	Мутантный аллель CT+TT	77 (72%)
	Wild type CC	30 (28%)
	Mutant allele CT+TT	
Polymorphism	Allele	Quantity, n (%)

Таблица 1.

Распределение генотипов по PTGS1 пациентов

Примечание:

Результаты данных ВАШ и оценочной шкалы боли Мак-Гилла

Table 1.

Distribution of Genotypes by PTGS1 patient

Note:

VAS and McGill Pain Rating Scale Results

Влияние PTGS1 rs10306135 и rs12353214 на эффективность обезболивания кеторолаком

При оценке интенсивности болевого синдрома в зависимости от наличия или отсутствия полиморфизмов rs10306135 и rs12353214 PTGS1 статистически достоверных различий получено не было. (*табл. 2, 3*).

Таблица 2.

Результаты оценки по ВАШ и Мак-Гилл при использовании кеторолака, в зависимости от наличия полиморфизма PTGS1 rs10306135

Table 2.

Evaluation results for VAS and McGill using ketorolac, depending on the presence of PTGS1 rs10306135 polymorphism

Временной интервал (часы) Time interval (hours)	Генотип Genotype		P-value
	Дикий тип N=70 Wild type	Наличие полиморфизма N=37 Presence of polymorphism	
	PTGS1 rs10306135 AA	PTGS1 rs10306135 AT+TT	
2	4,83 ±2,402	5,30±2,367	0,423
6	5,23±1,927	5,81±1,984	0,192
12	4,83±2,078	5,19±2,222	0,236
24	3,8±1,854	4,14±1,903	0,304
36	2,76±1,419	2,97±1,518	0,563
48	1,74±1,270	1,95±1,201	0,471
Мак-Гилл сумма McGill sum	18,90±12,243	17,89±11,606	0,663

Таблица 3.

Результаты оценки по ВАШ и Мак-Гилл при использовании кеторолака, в зависимости от наличия полиморфизма PTGS1 rs12353214

Table 3

VAS and McGill assessment results with ketorolac, depending on the presence of PTGS1 rs12353214 polymorphism

Временной интервал (часы) Time interval (hours)	Genotype		P-value
	Дикий тип N=77 Wild type N = 77	Наличие полиморфизма N=30 Presence of polymorphism	
	PTGS1 rs12353214 CC	PTGS1 rs12353214 CT+TT	
2	5,22±2,257	4,40±2,647	0,114
6	5,55±1,923	5,13±2,047	0,380
12	4,84±1,913	5,23±2,609	0,414
24	4,01±1,902	3,67±1,788	0,668
36	2,91±1,425	2,63±1,520	0,581
48	1,90±1,242	1,60±1,248	0,339
Мак-Гилл сумма McGill sum	18,71±12,323	18,13±11,246	0,925

Влияние PTGS1 rs10306135 на безопасность обезболивания кеторолаком

При сравнении динамики показателей красной крови в зависимости от наличия или отсутствия полиморфного маркера rs10306135 PTGS1 статистически достоверных различий не получено.

Отмечается увеличение динамики относительной разницы гемоглобина на 0.4 (p=0,600) и эритроцитов на 0.1 (p=0,898) у носителей данного полиморфного маркера (табл. 4).

Таблица 4.

Сравнение динамики показателей гемоглобина и эритроцитов при использовании кеторолака, в зависимости от наличия полиморфизма PTGS1 rs10306135

Показатель Indicator	Генотип Genotype		P-value
	Дикий Тип Wild type N=70	Наличие полиморфизма N=37 Presence of polymorphism	
	PTGS1 rs10306135 AA	PTGS1 rs10306135 AT+TT	
Нб до лечения	138,24±10,573	140,16±11,498	0,506
Нб после лечения	132,37±10,388	133,70±1,338	0,595
Нб разница абс.	5,87±2,648	6,46±4,337	0,958
Нб разница отн. (%)	4,2±1,880	4,6±2,964	0,984
Эр до лечения	4,59±0,486	4,67±0,520	0,600
Эр после лечения	4,48±0,487	4,55±0,501	0,515
Эр разница абс.	0,113±0,080	0,123±0,090	0,743
Эр разница отн. (%) ErR Difference R. (%)	2,5±1,696	2,6±1,824	0,898

Влияние PTGS1 rs12353214 на безопасность обезболивания кеторолаком

При сравнении динамики показателей красной крови в зависимости от наличия или отсутствия полиморфного маркера PTGS1 rs12353214 были получены следующие результаты. (табл. 5). У носителей мутантного аллеля PTGS1 rs12353214

отмечается увеличение динамики абсолютной разницы на 0,22 ($p=0,851$) и относительной разницы на 0.2% ($p=0,789$) гемоглобина. Следует отметить, что различия данных так же статистически не достоверны.

Показатель Indicator	Генотип Genotype		P-value
	Дикий тип Wild Type N=77	Наличие полиморфизма N=30 Presence of polymorphism	
	PTGS1 rs12353214 CC	PTGS1 rs12353214 CT+TT	
Нб до лечения Hb before treatment	139,31±10,497	137,87±11,950	0,680
Нб после лечения Hb after treatment	133,30±10,429	131,63±11,433	0,534
Нб разница абс. Hb is the absolute difference	6,01±3,267	6,23±3,510	0,851
Нб разница отн. (%) Hb difference rel. (%)	4,3±2,272	4,5±2,419	0,789
Red blood cells before treatment	4,65±0,481	4,53±0,537	0,378
Red blood cells before treatment	4,53±0,469	4,43±0,544	0,401
Эр разница абс. = Red blood cells abs difference	0,121±0,091	0,105±0,60	0,661
Эр разница отн. (%)	2,6±1,862	2,3±1,365	0,789

Таблица 5.

Сравнение динамики показателей гемоглобина и эритроцитов при использовании кеторолака, в зависимости от наличия полиморфизма PTGS1 rs12353214

Table 5.

Comparison of haemoglobin and erythrocyte dynamics with ketorolac, depending on the presence of PTGS1 rs12353214 polymorphism

Обсуждение

Наше исследование было направлено на определение роли полиморфизмов гена PTGS1 в эффективности и безопасности обезболивания кеторолаком. В зарубежной литературе представлены работы по влиянию PTGS1 на метаболизм НПВС. Есть работы оценивающие риск развития НПВП – индуцированных желудочно-кишечных кровотечений и гепатотоксичности при применении диклофенака в зависимости от наличия полиморфизма PTGS1 (17,8). Влияние аллельных вариантов PTGS1 на фармакодинамику, эффективность и нежелательные реакции от НПВП было оценено еще в нескольких исследованиях. Наиболее частыми изученными аллелями являются 50С> Т, -842А> Г и 1676Т> С [22]. В нашем исследовании по оценке эффективности и безопасности послеоперационного обезболивания кеторолаком, в зависимости от наличия либо отсутствия полиморфных маркеров PTGS1 rs10306135 и PTGS1 rs12353214 статистически достоверных различий по интенсивности послеоперационного болевого синдрома получено

не было. Так же не было выявлено статистически достоверных различий в динамике показателей красной крови в зависимости от наличия либо отсутствия данных полиморфизмов при обезболивании кеторолаком. Влияние генетических вариантов на лекарственный ответ для нестероидных противовоспалительных препаратов описано во многих исследованиях. Данные многообразны, но в большинстве исследований авторы отмечают значительную связь генотипа с эффективностью и безопасностью применения препаратов. Необходимо проведение дальнейших масштабных исследований в отношении определения роли влияния генетических особенностей пациентов на метаболизм метаболизм НПВП. Применение персонализированного подхода, с учетом фармакогенетических особенностей может позволить рационализировать назначение обезболивающих препаратов, увеличивая их эффективность и снижая риск развития нежелательных реакций.

Финансирование:

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации, номер НШ-2698.2020.7, тема «Фармакогенетический подход к персонализации послеоперационного обезболивания»

This study was supported by a Russian Federation President grant for state support of leading scientific schools of the Russian Federation № SS-2698.2020.7

Литература | References

1. Singh G., Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol Suppl.* 1999;56:18–24. PMID: 10225536
2. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N., Emberson J., et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382(9894):769–779. doi:10.1016/S0140-6736(13)60900-9
3. Nissen S. E., Yeomans N. D., Solomon D. H., et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2519–2529. doi:10.1056/NEJMoa1611593
4. Bjarnason I., Scarpignato C., Takeuchi K., Rainsford K. D. Determinants of the short-term gastric damage caused by NSAIDs in man. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(1):95–106. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03348.x
5. Geis G. S., Stead H., Wallemark C. B., Nicholson P. A. Prevalence of mucosal lesions in the stomach and duodenum due to chronic use of NSAID in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis, and interim report on prevention by misoprostol of diclofenac associated lesions. *J Rheumatol Suppl.* 1991;28:11–14. PMID: 1903808
6. Bjarnason I., Hayllar J., MacPherson A. J., Russell A. S. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology.* 1993;104(6):1832–1847. doi:10.1016/0016-5085(93)90667-2
7. Maiden L., Thjodleifsson B., Theodors A., Gonzalez J., Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology.* 2005;128(5):1172–1178. doi:10.1053/j.gastro.2005.03.020
8. Vane J. R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol.* 1971;231(25):232–235. doi:10.1038/newbio231232a0
9. Vane J. R., Bakhle Y. S., Botting R. M. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1998;38:97–120. doi:10.1146/annurev.pharmtox.38.1.97
10. Whittle B. J. Arachidonic acid metabolites and the gastro-intestinal toxicity of anti-inflammatory agents. *Prostaglandins.* 1981;21 Suppl:113–118. doi:10.1016/0090-6980(81)90126-x
11. Peskar B. M. On the synthesis of prostaglandins by human gastric mucosa and its modification by drugs. *Biochim Biophys Acta.* 1977;487(2):307–314. doi:10.1016/0005-2760(77)90007-8
12. Strub K. M., Müller R. K. Relation between ulcerogenic activity of various NSAID and their potency as inhibitors of prostaglandin synthesis in vivo. *Agents Actions Suppl.* 1979;(4):245–254. PMID: 115259
13. Whittle B. J. Temporal relationship between cyclooxygenase inhibition, as measured by prostacyclin biosynthesis, and the gastrointestinal damage induced by indomethacin in the rat. *Gastroenterology.* 1981;80(1):94–98. PMID: 6778761
14. Graham D. Y., Agrawal N. M., Roth S. H. Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 1988;2(8623):1277–1280. doi:10.1016/s0140-6736(88)92892-9
15. Jiranek G. C., Kimmey M. B., Saunders D. R., Willson R. A., Shanahan W., Silverstein F. E. Misoprostol reduces gastroduodenal injury from one week of aspirin: an endoscopic study. *Gastroenterology.* 1989;96(2 Pt 2 Suppl):656–661. doi:10.1016/s0016-5085(89)80062-9
16. Laine L., Takeuchi K., Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology.* 2008;135(1):41–60. doi:10.1053/j.gastro.2008.05.030
17. Rostom A., Muir K., Dubé C., et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(7):818–768. doi:10.1016/j.cgh.2007.03.011
18. Silverstein F. E., Graham D. Y., Senior J. R., et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995;123(4):241–249. doi:10.7326/0003-4819-123-4-199508150-00001
19. Wallace J. L. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself?. *Physiol Rev.* 2008;88(4):1547–1565. doi:10.1152/physrev.00004.2008
20. Wallace J. L., Caliendo G., Santagada V., Cirino G., Fiorucci S. Gastrointestinal safety and anti-inflammatory effects of a hydrogen sulfide-releasing diclofenac derivative in the rat. *Gastroenterology.* 2007;132(1):261–271. doi:10.1053/j.gastro.2006.11.042
21. Syer S. D., Blackler R. W., Martin R., et al. NSAID enteropathy and bacteria: a complicated relationship. *J Gastroenterol.* 2015;50(4):387–393. doi:10.1007/s00535-014-1032-1
22. Rollason V., Samer C. F., Daali Y., Desmeules J. A. Prediction by pharmacogenetics of safety and efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Curr Drug Metab.* 2014;15(3):326–343. doi:10.2174/1389200215666140202214454