

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В СВЕТЕ СОХРАНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

Лагуточкина В.А.¹, Лавриненко И.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Лавриненко Инна Александровна, к.м.н., доцент кафедры медицинской реабилитации ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.
644050, г. Омск, пр. Мира, 11 корп.1, vosstmed@yandex.ru

Резюме

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) как одна из лидирующих по объемам потребления групп препаратов являются важной составляющей современной терапии. Однако многочисленные литературные данные и клинические исследования обращают внимание на взаимосвязь между приемом анальгетиков и репродуктивным здоровьем. Продолжительное систематическое использование НПВС негативно влияет на фертильность и функциональное состояние репродуктивных органов как женского, так и мужского пола. Употребление данной группы препаратов во время беременности также оказывает патологическое влияние на формирование репродуктивной системы плода, значит, и на репродуктивный потенциал будущих поколений. Следовательно, НПВП-терапия должна с осторожностью использоваться лицами детородного возраста.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), фертильность, репродуктивное здоровье, овуляция, беременность.

В настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) являются важной составляющей современной фармакотерапии и относятся к числу наиболее востребованных лекарственных препаратов (ЛП), применяемых в клинической практике [5, 10]. Это объясняется высокой эффективностью в терапии болевого синдрома воспалительного происхождения, так как данные препараты обладают жаропонижающим, обезболивающим и противовоспалительным свойствами [3].

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) часто назначаются для лечения различных заболеваний в области акушерства и гинекологии: купирования хронической и острой боли, терапии альгоменореи, abortивных болей, в качестве токолитика при родах, которые являются преждевременными [17]. Такая распространенность применения ассоциирована с определенными рисками: общедоступностью ЛП (большинство отпускаются без рецепта врача) и опасностью неконтрольного приема данной группы без учета возможных нежелательных эффектов и рекомендаций к рациональному применению [2].

В последние годы сохранение репродуктивного здоровья становится одним из самых актуальных вопросов современной медицины, что связано с увеличением частоты бесплодных браков, а также проблем в сфере планирования семьи [14]. Это объясняет повышенный интерес в отношении исследований влияния фармакологических препаратов, в частности НПВП [10], на репродуктивный потенциал не только современного общества, но и будущих поколений. Сбор материала осуществлялся с использованием интернет-ресурса PubMed, eLibrary, Google Scholar для поиска и анализа статей, опубликованных до сентября 2020 года. Для исследования были выбраны следующие ключевые слова: NSAIDs, ovulation, emergency contraception, fetal testis. Результаты были ограничены рандомизированными контрольными испытаниями, кон-

тролируемыми клиническими испытаниями и клиническими испытаниями, в которых измеряли влияние ингибирования ЦОГ на репродуктивный потенциал женщин.

Механизм действия большинства препаратов НПВП основан на блокировании действия фермента циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), отвечающего за выработку простагландинов (ПГ) и тромбоксана из арахидоновой кислоты, что способствует облегчению боли воспалительной этиологии [4, 9].

ПГ регулируют ряд физиологических процессов, связанных с размножением. Так, эстрогены повышают концентрацию вагинальных простагландинов (PGE₂, PGF_{2a}) в гранулезных клетках, что приводит к разрушению стенки зрелого фолликула [4]. ПГ осуществляют ключевую роль в воспалении, а так как в овуляторном процессе присутствуют все признаки острой, самоконтролируемой воспалительной реакции (включая гиперемия, отек, экстравазацию лейкоцитов, а также индукцию протеолитической и коллагенолитической активности), они признаны важными медиаторами овуляции [4, 13, 33].

В 2015 году группа ученых с кафедры Ревматологии Багдадского университета изучала возможные побочные эффекты краткосрочного (не более 10 дней) использования препаратов из группы НПВС (диклофенак, напроксен и эторикокиб) на процесс овуляции и уровень прогестерона у 39 женщин детородного возраста, страдающих болями в спине и другими умеренными мышечно-скелетными болями [31]. Пациентки были разделены на четыре группы: 1-я группа получала диклофенак (100 мг один раз в день), 2-я - напроксен (500 мг два раза в день), третья - эторикокиб (90 мг один раз в день) и последняя - плацебо. Прием лекарственных препаратов производили в течение десяти дней, начиная с 10-го дня менструального цикла. Исследование показало, что все женщины, участвовавшие в эксперименте и подвергшиеся медикаментозной терапии одним

из трех тестируемых препаратов, отличались значительным снижением уровня прогестерона и выраженным ингибированием процессов овуляции по сравнению с контрольной группой. Так, среди пациенток, принимающих диклофенак овуляция произошла только у 6,3 %. Среди пациенток напроксен-группы и эторикокиб-группы этот показатель составил 25 % и 27,3 % соответственно, тогда как в плацебо-группе овуляция была зафиксирована у 100 % пациенток.

Можно сделать вывод, что результаты данного исследования, представленные в 2015 году на ежегодном конгрессе Европейской лиги против ревматизма European League Against Rheumatism Annual Congress (EULAR 2015) обосновывают необходимость осторожного отношения к НПВС-терапии женщин детородного возраста.

Еще одно исследование влияния НПВП-терапии на фертильность у женщин репродуктивного возраста методом оценки эффективности овуляции проводилось в двух экспериментальных группах с ноября 2017 года по январь 2018 года в родильном и детском учебном госпитале Аль-Дивания в провинции Аль-Дивания, Ирак [30]. Первая группа состояла из 30 фертильных женщин, получающих диклофенак натрия (Олфен, Новартис) в виде суточной пероральной дозы 100 мг в течение двух месяцев. Вторая, контрольная, группа включала здоровых репродуктивно женщин, два месяца получающих лечение плацебо. Исследование показало, что использование диклофенака натрия в суточной дозе 100 мг привело к существенному снижению частоты овуляции в основной группе по сравнению с контрольной группой. Также можно отметить, что никаких изменений уровня сывороточного прогестерона или лютеинизирующего гормона не наблюдалось.

Anne Marie Z. Jukić и другие изучали использование лекарств в период овуляции и имплантации, а также связь их применения с вероятностью зачатия и фертиль-

ностью. В ходе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования были проанализированы данные женщин в возрасте от 30 до 44 лет, которые пытались зачать ребенка естественным путем с 2008 по 2015 годы. Производилась оценка коэффициента плодовитости после применения пациентками препаратов группы НПВ в течение различных периодов яичникового цикла (фолликулярная фаза, фаза овуляции, лютеинизирующая фаза) [18].

Полученные данные указывают, что наиболее употребляемый препарат НПВП, ибупрофен, не вызывал задержки овуляции или изменения прогестерона в лютеиновой фазе, а использование аспирина во время имплантации было связано с повышенной плодовитостью. Исходя из этого, можно предположить, что разные НПВП обладают специфическими механизмами действия и, следовательно, имеют различную связь с овуляцией и фертильностью. Данные наблюдения необходимо проверить с помощью клинических испытаний.

При использовании группы НПВП (диклофенак, напроксен и эторикокиб) нужно учитывать негативное воздействие этих препаратов на репродуктивную систему. Блокирование фермента ЦОГ и нарушение синтеза простагландинов приводит к отклонениям в овуляторном процессе, препятствуя разрушению зрелого фолликула. Особенно важно принимать во внимание данные эффекты у женщин, планирующих беременность.

С другой стороны, приведенные выше результаты открывают перспективы для поиска средств более безопасной, чем используемые в настоящее время, экстренной контрацепции. Было изучено 6 проспективных, двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований влияния селективных ингибиторов ЦОГ-2 (рофекоксиба, целекоксиба и мелоксикама) на яичниковый цикл. Каждое было небольшим по объему, включало женщин с разнообразным репродуктивным статусом, использовало

разные режимы дозирования и давало разные результаты. Так, изучение селективного ингибитора ЦОГ-2 рофекоксиба показало, что рофекоксиб может задерживать овуляцию, не влияя на уровень гормонов [34].

Влияния целекоксиба на репродуктивную функцию женщин были изучены в проспективном, перекрестном, плацебо-контролируемом, рандомизированном, перпротокольном исследовании А.В. Edelman и других [13]. Целекоксиб показал умеренную задержку в развитии лютеиновой фазы, вероятно, из-за подавления или задержки повышения уровня гормонов. Использование целекоксиба перед выбросом ЛГ приводило к 30 % увеличению овуляторной дисфункции по сравнению с плацебо ($p < 0,04$), тогда как целекоксиб после выброса ЛГ привело к увеличению на 25 % ($P = 0,04$).

Плацебо-контролируемое, слепое двойное перекрестное клиническое исследование под руководством С. Jesam и других изучало обратимые эффекты мелоксикама на овуляцию [20]. Циклы лечения пациенток включали прием мелоксикама 30 мг или плацебо ежедневно в течение 5 дней после первого посещения (в середине цикла). В результате был зафиксирован больший, средний, максимальный диаметр фолликула в случае применения мелоксикама по сравнению с плацебо.

Средний день разрыва фолликула также увеличивался во время курсов лечения мелоксикамом по сравнению с плацебо. Таким образом, использование мелоксикама привело к значительному увеличению количества неразорвавшихся фолликулов, особенно на поздних стадиях развития, соответственно, к задержке или отсутствию овуляции.

Можно сделать вывод, что в ходе исследований установлено значительное увеличение овуляторной дисфункции при применении НПВС, что предполагает возможность использования селективных ингибиторов ЦОГ-2 с целью экстренной контрацепции. Однако на сегодняш-

ний день не существует достаточно убедительных доказательств более предпочтительного применения данной группы препаратов в качестве формы экстренной контрацепции. Хотя все испытания привели к снижению овуляторных циклов, результаты варьировались в зависимости от стратегии дозирования и используемых агентов. Отсутствие однородности в этих исследованиях затрудняет сравнение. Для более точной оценки клинической применимости этого метода экстренной контрацепции, необходимы более масштабные испытания на людях.

Еще одной из вызывающих беспокойство тенденций современного мира является прогрессирующее снижение репродуктивного здоровья мужчин [9, 32] и одновременно растущее использование препаратов ряда «легких» анальгетиков [22] особенно интересно в контексте неизученных эффектов, влияющих на функции гипофизарно-гонадной системы у лиц мужского пола. Следует отметить, что роль ПГ значительна и в отношении мужской половой системы: они активизируют выработку секретов предстательной железы и стимулируют активность сперматозоидов [7].

По данным воздействия (Albert et al. 2013) *in vitro* на яички взрослого мужчины парацетамол, аспирин или индометацин снижали выработку тестостерона в клетках Лейдига (Albert et al. 2013), а аспирин дополнительно снижал продукцию ингибина В клетками Сертоли. [6]

По данным систематического обзора литературы, произведенного специалистами из Иордании, применение ибупрофена оказывает большое влияние на параметры сперматозоидов [24]. Выбор материала производился методом отбора научных статей на английском языке, написанных в период с 1986 по 2018 годы, с использованием ключевых слов в интернет базах - данных Scopus и Pub-Med. Большая часть исследований отмечали патологические эффекты применения ибупрофена на качество спермы: снижение общего количества сперматозоидов эякулята, а также подвижности,

жизнеспособности и целостности ДНК в них [8]. Предполагается, что снижение синтеза ПГ и тестостерона в сочетании с ингибированием синтеза азота и хелатированием ионов цинка оказывает влияние на показатели качества спермы, значит, на ее функциональную активность [7, 27].

Smarr et al. в 2016 было экспериментально доказано, что употребление парацетамола вызывает аномалии сперматозоидов, включая фрагментацию ДНК, а также снижение подвижности эякулята, что уменьшает шансы оплодотворения. При исследовании воздействия парацетамолом на грызунов было выявлено негативное влияние на гистологическую и функциональную целостность семенных канальцев [21]. Это вызывает необходимость проведения надежных, хорошо продуманных и клинически обоснованных исследований на людях. Окончательные выводы возможны только после проведения новых клинических исследований данной тематики.

Проведенное в 2018 году рандомизированное контролируемое клиническое исследование позволило предположить, что анальгетические препараты могут быть вовлечены в репродуктивные проблемы взрослых мужчин. С помощью уникальной комбинации трех взаимосвязанных подходов: клинического исследования, модели органа *ex vivo* (использованы экспланты яичка взрослого человека), а также стандартной модели *in vitro*, были получены новые данные, объясняющие антиандрогенное действие данных препаратов [23]. Авторы приходят к выводу об однозначной депрессии важных аспектов функции яичек, в том числе производства тестостерона, после бесконтрольного безрецептурного использования ибупрофена, что влияет на гормональный баланс у взрослых мужчин. Значит, предполагается, что воздействие анальгетиков может вмешиваться в функцию клеток Лейдига в яичке плода и приводить к потенциальному снижению фертильности. Дальнейшие исследования данной тематики предполагают

уточнить различия эффектов НПВС в отношении репродуктивной системы мужчин в зависимости от дозировки, частоты и продолжительности приема.

Несмотря на малое количество исследований, можно говорить о выраженном влиянии неопиоидных анальгетиков на функционирование мужской репродуктивной системы. Клинические исследования по-прежнему имеют большое значение для раскрытия эффектов приема лицами мужского пола группы НПВП в отношении способности к оплодотворению. Научное сообщество вызывает все большую озабоченность по поводу воздействия экологических и фармацевтических химических веществ на развитие плода, поэтому актуальность приобретает изучение эффектов употребления НПВС в течение беременности.

Развитие яичников в процессе внутриутробного периода определяет будущую репродуктивную способность женщины. В опытах на животных было продемонстрировано, что применение анальгетиков у самок вызывает нарушение развития яичников зародышей, что снижает фертильность у потомства и определяет будущие нарушения репродуктивных способностей женщины. В течение жизни плода популяция зародышевых клеток яичников проходит через ряд сложных процессов, начиная со спецификации половых клеток и миграции в гонаду с последующей пролиферацией и мейозом, завершающихся образованием первичных фолликулов [15]. В связи с тем, что правильное и полноценное формирование яичника плода определяет будущую репродуктивную способность женщины, нарушения данного процесса приведут к сокращению продолжительности репродуктивного периода жизни, ранней менопаузе и бесплодию.

Экспериментально доказано, что обезболивающие препараты вызывают эндокринные нарушения в яичке плода человека [25] и приводят к бесплодию и преждевременной недостаточности яичников у мышей и крыс [11, 17]. По данным исследований [26] терапия Ибупрофеном в

первый триместр беременности может оказывать отрицательное влияние на клетки яичников эмбриона. Для исследования краткосрочных эффектов ибупрофена на органогенез плода и прогноз долгосрочных побочных эффектов этого препарата использовали оригинальную модель органотипической культуры яичника плода человека, полученную от эмбрионов и плодов 7–12 недель гестации, которая подвергалась воздействию диапазона концентраций ибупрофена в различные периоды времени. Помимо исследования клеток яичников при помощи поточной цитометрии, иммуногистохимическими методами и ПЦР, исследователи определяли концентрации ибупрофена в пуповинной крови. Результаты показывают, что гонады в развивающемся яичнике чувствительны к повреждению ибупрофеном и последствиям НПВП-терапии, в течение первого триместра могут быть эндокринные нарушения половых органов плода [25].

Как правило, беременные получают рекомендацию не использовать препараты ряда неопиоидных анальгетиков, однако большинство все же применяют лекарственную НПВС-терапию. Доказано, что анальгетики способны пересекать плацентарный барьер, следовательно, могут воздействовать непосредственно на плод [28].

Произведенные эпидемиологические исследования применения обезболивающих во время беременности выявили повышение риска развития крипторхизма [18, 19]. Крипторхизм, в свою очередь, увеличивает вероятность рака яичка, являющегося наиболее распространенной злокачественной опухолью среди молодых людей, предположительно, возникающим из-за aberrантного развития гонад в процессе формирования плода. Употребление НПВС во время беременности также приводит к нарушениям сперматогенеза у плода с вероятностью 30–60% развития бесплодия во взрослом возрасте [29] за счет патологии клеток Лейдига.

Таким образом, можно говорить о преимущественно негативном влиянии анальгезирующей терапии на репродуктивный потенциал плода: наблюдалось уменьшение клеток зародышевой линии, которое влечет за собой последующую недостаточность половых гамет и потенциальные риски нарушений функционирования органов репродукции. Современные исследования подтверждают опасность употребления популярных обезболивающих в период формирования плода. Это связано с прогрессирующим снижением фертильности последующих поколений и гормональными нарушениями, ассоциированными с употреблением лекарств группы НПВП в период вынашивания ребенка.

Распространенность и широта применения нестероидных противовоспалительных препаратов в повседневной врачебной практике ассоциирована с определенными рисками. Это связано с общедоступностью ЛП (большинство отпускаются без рецепта врача), что вызывает опасность бесконтрольного приема данной группы без учета возможных нежелательных эффектов и рекомендаций к рациональному применению. Следует заключить, что серия клинических и эпидемиологических исследований влияния НПВС на репродуктивный потенциал современного общества выявила возможные риски их активного неконтролируемого применения. В связи с этим, во-первых, возникает необходимость государственного мониторинга продаж анальгетических препаратов для улучшения представления о потреблении данных средств среди различных групп населения. Во-вторых, актуальным становится просветительская деятельность о потенциальном влиянии НПВС на эндокринную и репродуктивную функцию среди врачей и фармацевтов для обеспечения квалифицированной консультативной помощи.

Нерациональная терапия препаратами группы неопиоидных анальгетиков может вызвать определенные нарушения

функционирования репродуктивной системы на различных уровнях. Так, употребление неопиоидных анальгетиков женщинами фертильного возраста может спровоцировать нерегулярность овуляционного цикла и снизить вероятность оплодотворения.

Данные исследований показывают, что даже кратковременное использование этих популярных безрецептурных препаратов может оказать значительное влияние на репродуктивные способности женщины. Следовательно, данный факт должен быть доведен до сведения пациентов с ревматическими заболеваниями, которые могут принимать эти препараты на регулярной основе, не осознавая их воздействия. Это обуславливает необходимость учета данного эффекта в терапии лиц, планирующих беременность, а также более глубокого изучения механизмов нарушения гормонального гомеостаза и нарушения репродуктивной функции при использовании легких анальгетиков.

Новейшие клинические исследования подтверждают возможность формирования патологии плода, связанной с половой системой (крипторхизм, нарушения процессов сперматогенеза, сокращение

фолликулярного резерва) при употреблении неопиоидных анальгетиков в течение беременности. Ставшее почти нормой неконтролируемое использование нестероидных противовоспалительных препаратов, без учета обоснованности приема и оценки рисков использования, объясняет актуальность дальнейшего изучения и выявления оптимального режима приема и дозирования среди беременных пациенток. Возникает необходимость регламентированного перинатального ведения в отношении фармакотерапии беременных, а также грамотного фармацевтического консультирования. Следует отметить, что изучение малоизвестных клинических эффектов применения препаратов группы неопиоидных анальгетиков продолжают и являются перспективным направлением современной фармакологии. Хотя текущие исследования не дают однозначный ответ на вопрос о безопасности применения НПВС, они рекомендуют рационализировать использование анальгетиков и разработать наиболее оптимальные и краткосрочные подходы их использования, что является одной из первоочередных задач текущего десятилетия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Н. А., Кечайкина О. В. Причинные факторы развития бесплодия женщин Республики Мордовия. *Здоровье и образование в XXI веке* 2018; 20 (3):17-20.
2. Каратеев А. Е. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология* 2018; 56 (1).
3. Кутяков В.А. и соавт. Нестероидные противовоспалительные средства: ключевые механизмы действия и нейропротективный потенциал. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2019; 82(2): 38-46.
4. Магомедмирзоева К.М., Саидов Э.А., Маркво Л.И. Простогландины, их открытие и роль в женской репродуктивной системе. *Синергия Наук* 2018; 20: 694-700.
5. Олейникова Т.А., Пожидаева Д.Н. Анализ тенденций развития фармацевтического рынка нестероидных противовоспалительных препаратов в России. *Ремедиум* 2018; 5: 14–20.
6. Albert O. et al. Paracetamol, aspirin and indomethacin display endocrine disrupting properties in the adult human testis in vitro. *Human reproduct.* 2013; 28(7): 1890-1898.
7. Banihani S. A. Effect of ibuprofen on semen quality. *Andrologia* 2019; 51(4): 128-132.
8. Bonde J. P. et al. The epidemiologic evidence linking prenatal and postnatal exposure to endocrine disrupting chemicals with male reproductive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update* 2016; 23(1): 104-125.
9. Calvo-Rodríguez M., Núñez L., Villalobos C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and neuroprotection in the elderly: a view from the mitochondria. *Neural regeneration research.* 2015; 10(9): 1371.
10. Davis J. S. et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in US adults: changes over time and by demographic. *Open heart* 2017; 4(1): 550.
11. Dean A. et al. Analgesic exposure in pregnant rats affects fetal germ cell development with inter-

- generational reproductive consequences. *Scientific reports* 2016; 6: 19789.
12. Drobnis E.Z., Nangia A.K. Pain medications and male reproduction. *Impacts of Medications on Male Fertility*. Springer, Cham, 2017: 39-57.
 13. Duffy D.M. Novel contraceptive targets to inhibit ovulation: the prostaglandin E2 pathway. *Human reproduction update* 2015; 21: 652-670.
 14. Edelman A.B. et al. Impact of the prostaglandin synthase-2 inhibitor celecoxib on ovulation and luteal events in women. *Contraception* 2013; 87(3): 352-357.
 15. Ferrero S., Evangelisti G., Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2018; 1109-1125.
 16. Holm J.B. et al. Intrauterine exposure to paracetamol and aniline impairs female reproductive development by reducing follicle reserves and fertility. *Toxicological Sciences* 2016; 150: 178-189.
 17. Hurtado-Gonzalez P., Mitchell R. T. Analgesic use in pregnancy and male reproductive development. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 2017; 24: 225-235.
 18. Jukic A.M.Z. et al. Analgesic use at ovulation and implantation and human fertility. *American journal of obstetrics and gynecology* 2020; 22(5): 476.
 19. Jégou B. Reproductive endocrinology: Paracetamol-induced endocrine disruption in human fetal testes. *Nature Reviews Endocrinology* 2015; 11: 453.
 20. Jesam C. et al. Effect of oral administration of a continuous 18 day regimen of meloxicam on ovulation: experience of a randomized controlled trial. *Contraception* 2014; 90: 168-173.
 21. Kristensen D.M. et al. Analgesic use—prevalence, biomonitoring and endocrine and reproductive effects. *Nature Reviews Endocrinology* 2012; 7: 381.
 22. Kristensen D.M. et al. Ibuprofen alters human testicular physiology to produce a state of compensated hypogonadism. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2018; 115: 715-724.
 23. Leverrier-Penna S. et al. Ibuprofen is deleterious for the development of first trimester human fetal ovary ex vivo. *Human Reproduction* 2018; 3: p.482-493.
 24. Maamar M. B. et al. Ibuprofen results in alterations of human fetal testis development. *Scientific reports* 2017; 7: 44184.
 25. Mouyis M., Flint J. D., Giles I. P. Safety of anti-rheumatic drugs in men trying to conceive: a systematic review and analysis of published evidence. *Seminars in arthritis and rheumatism*. WB Saunders 2019; 48: 911-920.
 26. Nemer L.B. et al. One dose of ibuprofen decreases levels of interleukins involved in ovulation in the follicular fluid of women undergoing minimal stimulation in-vitro fertilization. *Fertility and Sterility* 2017; 108(3): 258.
 27. Niedzielski J.K., Oszukowska E., Słowikowska-Hilczer J. Undescended testis—current trends and guidelines: a review of the literature. *Archives of medical science: AMS* 2016; 2(3): 667.
 28. Nitsche J.F. et al. Transplacental passage of acetaminophen in term pregnancy. *American journal of perinatology* 2017; 34: 541-543.
 29. Oladosu F.A., Tu F.F., Hellman K.M. Non-steroidal antiinflammatory drug resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, and treatment. *American journal of obstetrics and gynecology* 2018; 218: 390-400.
 30. Shamran S. Evaluation of the effect of using NSAIDs on ovulation in women during reproductive age: a case control study. *Al-Qadisiyah Medical Journal* 2019; 15(1): 109-112.
 31. Salman S., Sherif B., Al-Zohyri A. OP0131 Effects of Some Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs on Ovulation in Women with Mild Musculoskeletal Pain. *Ann. Rheum. Dis.* 74: 117-118.
 32. Skakkebaek N.E. et al. Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility. *Physiological reviews* 2015; 96: 55-97.
 33. Sugimoto Y., Inazumi T., Tsuchiya S. Roles of prostaglandin receptors in female reproduction. *The Journal of Biochemistry* 2015; 157: 73-80.
 34. Weiss E.A., Gandhi M. Preferential cyclooxygenase 2 inhibitors as a nonhormonal method of emergency contraception: a look at the evidence. *Journal of pharmacy practice* 2016; 29(2): 160-164.