

NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN THE TREATMENT OF RHEUMATOLOGICAL PATIENTS WITH COMORBIDITY

Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

maryna.babanina@gmail.com

According to the literature analysis, pain is the most common symptom in rheumatological patients. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are the most popular tool of analgesic therapy in medical practice due to the combination of efficacy, safety, availability, and ease of use. The effects variety of individual NSAIDs on cartilage metabolism is directly relevant to clinical practice, as any drugs that inhibit proteoglycan synthesis and impair chondrocyte repair have the potential to accelerate cartilage degradation. The study aimed to search and analyze literature data on the non-steroidal anti-inflammatory drug use in rheumatological patients with comorbidity. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are an essential treatment component of many rheumatic diseases. However, as with other drugs, they need to assess the benefit-risk balance. Therefore, non-steroidal anti-inflammatory drugs are indicated for all persons with rheumatic diseases accompanied by pain and are associated with inflammatory or degenerative damage to the musculoskeletal system. The presence of comorbid pathology requires caution when prescribing NSAIDs, especially in elderly patients, due to the high risk of cardiovascular, renal complications, liver and gastrointestinal diseases. The treatment duration with non-steroidal anti-inflammatory drugs should be determined individually. The choice of a particular non-steroidal anti-inflammatory drug determines its safety in specific clinical conditions primarily.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, rheumatic diseases.

Relationship of the publication with the planned research works. The work is a fragment of the research: «Features of the course, prognosis and treatment of comorbid diseases in the pathology of internal organs, taking into account genetic, age and gender aspects» (state registration number 0118U 004461).

Introduction. The analysis results of the significance of the main chronic disease groups show that rheumatic diseases (RD) have the most significant contribution to reducing efficiency, deteriorating general health, and increasing the visits number to general practitioners [1, 2]. Pain is the most common symptom in rheumatological patients. Numerous studies have shown the pain effect on reduced physical performance, daily activity, and mobility. All of this leads to disability and increased health care costs. In this patient category, the pain onset is due to pathological changes in peripheral structures (skin, muscles, tendons, ligaments, synovial membrane, joint capsule, cartilage, bone). Anamnestic data, results of clinical and laboratory examination methods, and individual patient characteristics should be taken into account when assessing the features of the pain syndrome (PS). Only such a comprehensive approach allows for diagnosis and develops an effective plan of treatment and rehabilitation measures.

The study aimed to search and analyze literature data on the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in rheumatological patients with comorbidity.

Main part. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most popular tool of analgesic therapy in medical practice due to the combination of efficacy, safety, availability, and ease of use. They quickly and effectively overcome acute pain syndromes. In treating some chronic diseases (including rheumatic), they play the role of symptom-modifying and pathogenetic therapy, slowing the progression of the pathological process [3].

In most cases, NSAIDs are derivatives of organic acids, so they accumulate more in foci of inflammation, where pH levels are lower. All NSAIDs have a common action mechanism associated with cyclooxygenase (COX) inhibition. This enzyme converts arachidonic acid to prostaglandins, thromboxanes, and prostacyclin. These bioactive substances play a role in physiological body processes (in the endothelium, gastric mucosa, and kidneys) and pathological conditions (inflammation, pain, cardiovascular disease, and malignant processes) [4].

Traditional NSAIDs can block both COX-1 and COX-2 (non-selective COX inhibitors). Due to the strong inhibitory effect on COX-1, they show several pronounced side effects, the most common of which are gastrointestinal side effects. Therefore, it necessitated the drugs' synthesis with a selective effect on COX-2. Clinical studies have confirmed the hypothesis of lower gastrointestinal toxicity of selective COX-2 inhibitors: the use of drugs in this group significantly reduced the gastropathy incidence, although not eliminating the risk of their development completely [4, 5].

Non-selective NSAIDs include diclofenac, ibuprofen, indomethacin, ketorolac, ketoprofen, naproxen, etc.; to selective COX-2 inhibitors that have less effect on COX-1 – lornoxicam, meloxicam, nabumetone, nimesulide, etc.; to highly selective COX2 inhibitors, which in therapeutic doses have virtually no impact on COX-1 – parecoxib, rofecoxib, celecoxib, etoricoxib, etc. [6, 7].

According to the duration of NSAIDs are divided into short (<6 hours) and long-term (> 6 hours). However, a direct relationship between the plasma half-life of NSAIDs and the clinical effect duration is not observed. The so-called «short-lived» drugs can accumulate in the inflammation area, such as in the joint cavity. Therefore, even a single dose is often as effective as multiple, and increasing the NSAIDs dose sometimes only potentiates

the toxicity and risk of side effects without significantly increasing the treatment effectiveness.

In terms of their analgesic effect, selective NSAIDs are not inferior to non-selective NSAIDs, including acute pain. Clinical experience shows significant variations in the response in individual patients with different NSAIDs. Particular features of pharmacodynamics of various drugs, bioavailability, rate of peak concentration, rate of metabolism, and ability to accumulate in inflammatory foci at higher concentrations than in blood plasma are important in the onset of clinical effect. For individual drugs that are racemic mixtures, the ratio of D and S – optical isomers with different biological activities is essential. There is no clear data on the low-dose NSAIDs' effectiveness in rheumatic disease on demand. There is also no convincing evidence of a more potent analgesic and anti-inflammatory effect with NSAIDs in «supratherapeutic» doses. Therefore, it is not advisable to use these drugs in doses exceeding the recommended. NSAIDs should be used in optimal therapeutic doses and optimally short courses [8, 9].

Responses to treatment and toxic effects vary significantly at the individual level. Variability of effectiveness between patients may be due to several factors, such as the mechanism of NSAIDs action (predominant blockade of prostaglandins or other inflammatory mediators), the half-life, protein binding, and pharmacodynamic features. Although there is no clear correlation between the effectiveness of NSAIDs and the half-life/plasma concentration: lower albumin levels in synovial fluid cause slightly less NSAID admission to the joints, but the NSAID concentration in the joint cavity may be stable over time.

Given the presence of comorbidities in rheumatological patients, it is vital to evaluate the possible side NSAID effects. First of all, it is recommended to assess the condition of the gastrointestinal tract (GI tract), cardiovascular and excretory systems. It should be remembered that allergic reactions, hematological disorders (cytopenia), neurological disorders, etc., can sometimes occur while taking drugs [10, 11, 12].

Diclofenac is considered the gold standard of analgesia among NSAIDs; it most effectively inhibits the synthesis of proinflammatory prostaglandin (PG) E₂ (93 % higher than rofecoxib, meloxicam, ibuprofen, naproxen). Nimesulide is also widely used to treat acute PS. For long-term use (treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis), NSAIDs with lower analgesic potential but better safety profile should be chosen [13, 14].

It should be understood that completely safe NSAIDs do not exist: each member of the class is characterized by gastro-, cardio-, nephro- and hepatotoxicity. The adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the human body are since they block prostaglandins production in the inflammatory focus and healthy organs and blood cells. In healthy tissues, particularly in the gastric mucosa, prostaglandins play an important protective role (protection of gastric tissues from the aggressive action of acidic gastric juice), so the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs promotes ulcers of the stomach and duodenum. By blocking the production of prostaglandins in blood cells, non-steroidal anti-inflammatory drugs reduce blood clotting, which can be dangerous in people at high risk of bleeding. The main NSAID-associated complications are listed in the **table**.

Table – The main complications associated with the NSAIDs use

Complications	Frequency (per 10 patients per year)	Basic mechanism	Clinical manifestations	Diagnosis
NSAID dyspepsia	10–40	Contact action of NSAIDs, increasing the permeability of the mucous membrane to H ⁺	Stomach pain, nausea, discomfort in the epigastrium after taking NSAIDs (except heartburn and reflux)	No changes (morphological substrate) in EGDS
NSAID gastropathy	0,5–1	Blockade of COX-1 and inhibition of PG production, reduction of the protective potential of the mucous membrane, its damage by acid content stomach	Gastric or duodenal ulcer, bleeding, perforation, stricture of the upper gastrointestinal tract	Changes in EGDS (morphological substrate is present). Pre-eradication of <i>Helicobacter pylori</i> reduces the risk of gastropathy, which should be taken into account when planning long-term treatment with NSAIDs
NSAID enteropathy	0,5–1	Blockade of COX-1 and inhibition of GHG production, increased permeability of the mucous membrane associated with bacterial translocation	Symptoms of iron deficiency anemia and hypoalbuminemia in the absence of NSAID gastropathy	Videocapsule endoscopy, markers of intestinal inflammation (calprotectin, etc.), consultation with a gastroenterologist
Hypertension	2–10	Blockade of COX-2, reduction of PG and	Increased BP, reduced effectiveness of ACE inhibitors, ARBs (but not calcium antagonists)	Monitoring of BP, daily monitoring of BP
Thrombo-embolic complications	0,5–1	Increased thrombosis due to COX-2 blockade and decreased PGI ₂ synthesis	Myocardial infarction, ischemic stroke, sudden coronary death	Worsening of coronary heart disease on the background of NSAID therapy
NSAID nephropathy	~1	Reduction of COX-1/COX-2-dependent PG and PGI ₂ synthesis	Fluid retention, decreased GFR, the development of acute kidney disease, progression of chronic kidney disease	GFR control, general urine analysis

Notes: EGDS – Esofagogastrroduodenoskopia; PGI₂ – Prostacyclin; BP – Blood pressure; ACE inhibitors – Angiotensin-converting-enzyme inhibitors, ARBs – Angiotensin II receptor blockers; GFR – Glomerular filtration rate.

The most common complications of NSAID therapy are gastrointestinal. To prevent their occurrence, risk factors for gastrointestinal bleeding should be identified and corrected; eradicate *H.pylori* before long-term treatment with NSAIDs; use NSAIDs with minimal gastrototoxicity and in optimal dosages, combine them with PPIs, and conduct the shortest courses of therapy.

All NSAIDs increase the likelihood of cardiovascular complications. NSAIDs inhibit the synthesis of prostaglandins, which, among other effects, ensure the normal function of the vascular endothelium and coagulation system. Due to endothelial dysfunction and suppression of the anticoagulant blood system, the development of myocardial infarction, stroke, and thrombosis of peripheral arteries is possible. The highest risk is associated with etoricoxib, less (in descending order) – etodolac, indomethacin, diclofenac, rofecoxib, meloxicam, ibuprofen, celecoxib, naproxen (Varas-Lorenzo C. et al., 2013) [1, 15].

Nephrotoxic reactions with NSAID therapy are rare, but all class members may provoke renal impairment; there are no data in favor of any of the drugs from the nephrotoxicity perspective. In recent years, the issue of NSAIDs nephrotoxicity has been receiving increasing attention, as NSAID-induced kidney damage is characterized by a nonspecific clinical picture with a variety of manifestations, often – a long latent course, which complicates their timely diagnosis; as a result, they are often detected at the stage of irreversible changes [6, 16, 17].

NSAID-induced renal injuries include water-electrolyte disturbances (sodium and water retention, hyperkalemia), hemodynamically induced acute renal injury, interstitial nephritis, papillary necrosis, and chronic kidney disease (CKD). Acute forms of kidney damage are often reversible, and their symptoms disappear after discontinuation of the drug. However, long-term and/or uncontrolled use of NSAIDs without considering possible risk factors in some patients may lead to CKD development [18, 19].

The variety of effects of particular NSAIDs on cartilage metabolism is directly relevant to clinical practice, as any drugs that inhibit proteoglycan synthesis and impair chondrocyte repair have the potential to accelerate cartilage degradation. The chondrodestructive effect of particular NSAIDs was studied in the LINK study, which showed a significantly higher rate of radiographic progression after one year of treatment in patients receiving indomethacin compared with placebo. In contrast, patients receiving thiaprofenic acid had a placebo-like radiological progression rate. The study results showed differences in the effects of particular NSAIDs on articular cartilage (Huskišson E.C. et al., 1995) [2, 11].

Studies of some NSAIDs have shown that diclofenac does not affect the hyaluronic acid synthesis and cartilage metabolism in patients with OA, while aceclofenac and meloxicam increase hyaluronic acid syn-

thesis and reduce the loss of synthesized hyaluronic acid molecules from joint tissue. This effect was more pronounced for aceclofenac than meloxicam (Blot L. et al., 2000). Aceclofenac also has a more pronounced positive effect on cartilage metabolism than naproxen (Mastbergen S.C. et al., 2006). The positive aceclofenac impact on cartilage metabolism, in addition to its slight blocking effect on COX-1, may be due to the ability to increase the synthesis of the IL-1 antagonist receptor and reduce nitric oxide synthesis in articular cartilage (Maneiro E. et al., 2001) [20, 21, 22].

The systemic NSAID effects are due to their use in all existing forms: oral, rectal suppositories, and injections. Patients with chronic rheumatic diseases are most often treated with NSAIDs orally. There are opinions about the benefits of one drug form, but there is no clear evidence that, for example, rectal suppositories have an advantage in the rate of onset or severity of therapeutic effect compared with NSAIDs orally. Rectal suppositories may help reduce the risk of dyspepsia due to the contact irritant effect of these drugs. Injectable forms of NSAIDs are more indicated for short-term (up to 3 days) acute pain treatment. However, the NSAIDs use is likely to cause local post-injection complications. Therefore, the long-term use of injectable NSAIDs in patients with rheumatic disease is contraindicated (Combe B., Velicitat P., et al., 2001). Modern NSAIDs forms (with high bioavailability) for more prolonged use have as pronounced analgesic effects as injectables. There is also strong evidence for the effectiveness of topical NSAIDs (creams and ointments) for the symptomatic OA treatment of the knee and wrist joints and inflammatory soft tissue diseases. According to randomized clinical trials (RCTs), NSAIDs are significantly superior to placebo, relatively rarely cause local and systemic side effects, and are well tolerated by patients, but in real practice, local topical NSAIDs are usually considered as adjunctive therapy [23, 24]. For the patients' treatment with rheumatic diseases, the effectiveness of systemic NSAIDs is well proven. They are more effective than paracetamol. Many RCTs have been described in the literature comparing the efficacy and safety of non-selective and selective NSAIDs. It is proved that in rheumatoid arthritis (RA), long-term use of drugs in this group causes a significant reduction in pain and improved general well-being in 60–70 % of patients. The NSAIDs' effectiveness is best studied in OA, RA, gout, and acute pain. But it should be remembered that the use of NSAIDs in RA should be considered a predominantly symptomatic treatment method because even with long-term use in high doses, these drugs do not slow the disease progression. NSAIDs are used as first-line drugs to eliminate pain and inflammation in ankylosing spondylitis (AS); this is well-proven [25, 26]. Some clinical studies have shown that long-term continuous NSAIDs can even slow the progression of the radiographic changes in the spine (Dougados M., Gueguen A., et al., 1999). NSAIDs are the drugs of

choice for pharmacotherapy in rheumatic diseases such as lower back pain and soft tissue damage of rheumatic nature (scapular peri-arthritis, tendinitis, bursitis, etc.). The use of NSAIDs in high doses is considered the most appropriate and effective method of therapeutic intervention for the relief of acute gouty arthritis. NSAIDs are widely used in the treatment of patients with OA. It allows for rapid symptomatic improvement [20, 21, 27].

Among rheumatological patients – NSAID users are elderly and senile patients due to the high prevalence of chronic inflammatory and degenerative diseases. However, the use of NSAIDs in these age patients has specific features. It is known that elderly patients are characterized by polymorbidity. The course of pathological processes in them is more complicated. Some complications can often lead to death; diseases develop against the background of already existing organic and functional involutional changes. All these functional, morphological, and clinical features make it challenging to use NSAIDs in the elderly. The comorbid pathology presence requires caution when prescribing NSAIDs, especially in elderly patients, due to the high risk of cardiovascular, renal complications, liver and gastrointestinal diseases [24, 28].

In people with several comorbidities (mostly elderly patients), NSAIDs can cause complications to the kidneys and the cardiovascular system. This drug group can increase cardiovascular risk by increasing the thrombosis risk. The higher the level of COX-2 inhibition and the lower the COX-1, the higher the thrombosis likelihood.

The patient's medical history should be carefully collected for comorbidities and medications when prescribing NSAIDs. Drugs in this group may reduce the effect of diuretics and antihypertensives. In persons with impaired renal function (dehydrated patients or the elderly with decreased renal function), concomitant use of ACE inhibitors or ARBs with NSAIDs may lead to further deterioration of renal function and risk of developing hemodynamically induced acute renal injury [29, 30].

Another problem that clinicians face in managing elderly patients with PS is insufficient analgesia. It is known that chronic PS is the most severe symptom of most diseases, and insufficiently effective analgesic therapy has a highly adverse effect on the patient's commitment to treatment in general and can seriously undermine trust in the doctor. Experience has shown that patients with chronic PS often resort to self-medication and actively use over-the-counter analgesics, including NSAIDs, in choosing the drug, dose, and frequency of administration at their discretion or on the advice of their friends/relatives, as uncontrolled and prolonged use of NSAIDs can cause serious complications, including the development of gastrointestinal side effects. Many adverse reactions, especially among the elderly, most of whom are taking medication for comorbidities that require consideration of drug interactions, are more acceptable for use are topical treatments for OA. Ointments, gels, and creams based on NSAIDs are used for this purpose [28, 31, 32].

Rules for prescribing non-steroidal anti-inflammatory drugs to rheumatological patients with comorbidity.

The most effective drug with the best tolerability should be selected for each patient. The sensitivity of patients to NSAIDs, even one chemical group, can vary greatly. Therefore, the ineffectiveness of one of the drugs does not indicate the group's ineffectiveness as a whole.

Treatment should begin with the lowest dose, with good tolerability in 2–3 days it can be increased. In recent years, there has been a tendency to increase single and daily doses of well-tolerated drugs (ibuprofen) while maintaining restrictions on maximum doses of acetylsalicylic acid, indomethacin, piroxicam. However, it should be borne in mind that the anti-inflammatory effect of acetylsalicylic acid is manifested only in doses above 4 g/day.

With long-term treatment, NSAIDs should be taken after meals. It is better to prescribe drugs on an empty stomach and drink a glass of water to obtain a rapid analgesic or antipyretic effect. NSAIDs are most rapidly absorbed in the gastrointestinal tract and therefore give a faster effect [naproxen, diclofenac, water-soluble (effervescent) forms of acetylsalicylic acid and paracetamol]. Parenteral dosage forms of NSAIDs (diclofenac, ketorolac) can also be prescribed for rapid pain relief.

The time of taking NSAIDs can be determined by the severity of the maximum symptoms (pain, stiffness in the joints). Therefore, you can deviate from the usual schemes (2–3 times a day), which usually allows you to achieve a more significant therapeutic effect at a lower daily dose.

Concomitant use of two NSAIDs or more is impractical, as the effectiveness of such combinations is not objectively proven (except for the appointment of paracetamol in combination with any other NSAIDs to enhance the analgesic effect) and increases the risk of adverse reactions [21, 24].

Recommendations for the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic diseases (RD):

1. The NSAIDs prescription is indicated in patients with RD with moderate and severe pain associated with damage to joints, spine, and periarticular soft tissues, in case of paracetamol ineffectiveness and the absence of apparent contraindications.

2. NSAIDs for all RD should be prescribed in the least effective doses, given the possible side effects risk. The duration of NSAID use is determined by the need to control the disease symptoms. NSAIDs should not be used without the main indication being pain.

3. The best way to use NSAIDs is oral. The use of injectable NSAIDs forms is indicated for short-term (1–2 days) relief of acute pain or the impossibility of oral administration (impaired patency or persistent gastrointestinal dysfunction). Rectal suppositories with NSAIDs should be recommended if oral administration is not possible.

4. Local NSAIDs forms (ointments, gels, patches) are indicated for mono- and oligoarticular lesions, local pathology of periarticular soft tissues (tendinitis,

tendovaginitis, bursitis), as well as supplements in the systemic use of these drugs. In addition, topical NSAIDs may be used in patients at high complications risk with restrictions on the systemic use of these drugs.

5. Risk factors should be determined before prescribing NSAIDs to prevent class-specific complications. The NSAIDs choice should be based on the safety assessment of a particular drug depending on the side effects likelihood.

6. If there is a risk of gastrointestinal tract complications, selective NSAIDs or non-selective NSAIDs should be used with proton pump inhibitors (PPIs). At the high and maximum risk of gastrointestinal complications, the appointment of selective NSAIDs in combination with PPIs is indicated.

7. With moderate CVD risk, selective NSAIDs should be combined with low-dose aspirin (LDA) or non-selective NSAIDs (naproxen, aceclofenac, ketoprofen, ibuprofen); at high risk – naproxen or metamizole sodium + LDA. At the maximum risk of CVD complications, the use of any NSAIDs is contraindicated.

8. When combining risk factors from the gastrointestinal tract and cardiovascular system, it is more appropriate to use combinations of naproxen + PPI or metamizole sodium + LDA + PPI.

9. Patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs should be informed of possible com-

plications and the need to monitor their condition. They should stop smoking, strictly follow the doctor's instructions on preventive measures, and avoid an uncontrolled increase in the NSAIDs dose and their combined use.

10. General (hemoglobin) and biochemical blood tests (ALT) should be monitored with long-term NSAIDs at least once every three months. The patient's condition should be assessed at each visit and blood pressure determined. In the presence of indications, it is necessary to appoint EGDS and ABPM [21, 24].

Conclusions. NSAIDs are an essential treatment component of many rheumatic diseases. However, as with other drugs, they need to assess the benefit-risk balance. NSAIDs are indicated for all people with rheumatic diseases accompanied by pain and are associated with inflammatory or degenerative lesions of the musculoskeletal system. The duration of NSAID treatment should be determined individually. The choice of a particular NSAID determines its safety in specific clinical settings primarily.

Prospects for further research. The risk of developing CVC and gastrointestinal complications and preventing it in patients with comorbid OA when using non-selective NSAIDs in combination with NSAIDs requires further detailed study.

References

1. Perruccio AV, Power JD, Badley EM. The relative impact of 13 chronic conditions across three different outcomes. *J. Epidemiol. Community Health.* 2007;61(12):1056–1061.
2. Nasonov EL. Dostizheniya revmatologii v XXI veke. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2014;52(2):133–140. [in Russian].
3. Duenas M, Ojeda B, Salazar A, Mico JA, Failde I. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *Journal of Pain Research.* Dove Medical Press Ltd. 2016 Jun;9:457–67. Available from: <https://doi.org/10.2147/jprs.105892>.
4. Kovalenko VM, redaktor. *Vnutrishnia medytsyna. Pidruchnyk dlia studentiv.* 3-e vydannia knyhy «Dokazova medytsyna», pereroblene i dopovnene. Kyiv: MORION; 2019. 960 s. [in Ukrainian].
5. Antipov MH, Petrusenko Yule. Porivnialna kharakterystyka efektyvnosti ta bezpechnosti nesteroidnykh protyzapalnykh zasobiv, inhibitoriv TsOH-1 ta TsOH-2. *Materialy nauk.-prakt. konf., prysv. 175 richchii z dnia narodzhennia vydatnoho imunoloha ta mikrobioloha, laureata Nobelivskoi premii Illi Illicha Mechnykova ta Dniu Farmatsevtstva Suchasni problemy farmakologii, kosmetologii ta aromologii;* 2020 Ver. 18; Odesa. Odesa: Mizhnarodnyi humanitarnyi universytet; 2020. s. 99–105. [in Ukrainian].
6. Zhuravleva MV, Kukes VG, Prokofev AB Serebrova SYu, Gorodeczkaya GI, Berdnikova NG. Ratsionalnoe primenenie NPVP – balans effektivnosti i bezopasnosti (obzor literatury). *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy.* 2016;6:687–696. [in Russian].
7. NPZP u likuvanni bolovykh syndromiv: na pershomu misti – pytannia bezpeky. *Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy 21 storichchia».* 2021;3(496):52. [in Ukrainian].
8. Nesteroidni protyzapalni preparaty – efektyvnist chy bezpeka? *Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy 21 storichchia». Tematychnyi nomer «Kardiologhiia, Revmatologhiia, Kardiokhirurhiia».* 2020;2(69):34. [in Ukrainian].
9. Solomon DH, Husni ME, Libby RA, Yeomans ND, Lincoff AM, Lüscher TF, et al. The risk of major NSAID toxicity with celecoxib, ibuprofen or naproxen: a secondary analysis of the PRECISION trial. *Am J Med* 2017;130:1415–22.
10. Holovach Iu. Vybir nesteroidnykh protyzapalnykh preparativ u patsientiv revmatologichnoho profilii. *Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy 21 storichchia».* Tematychnyi nomer «Kardiologhiia, Revmatologhiia, Kardiokhirurhiia». 2018;4(59):43–44. [in Ukrainian].
11. Karateev AE, Gontarenko NV, Turgan AV. Nesteroidnye protivovospalitelnye preparaty: chto novogo v mezhdunarodnykh publikatsiyah za 2015 g.? *Sovremennaya revmatologiya.* 2016;10(1):52–55. DOI: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-1-52-55>. [in Russian].
12. Suchasni mozhlyvosti optimalnogo likuvannia suhlobovoho bolii. *Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy 21 storichchia».* 2021;5(498):52–54. [in Ukrainian].
13. Dyklofenak dlia iniekttsii iz metoiu kupiruvannia bolovykh syndromiv u praktytsi simeinoho likaria. *Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy 21 storichchia».* 2021;3(496):64. [in Ukrainian].
14. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 2016;375:2519–2529.
15. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ.* 2016;354: i4857. DOI: 10.1136/bmj.i4857.

16. Ivanov DD. Vybir efektyvnoho i bezpechnoho znebolivvalnoho preparatu u khvorykh iz porushenniamy funktsii nyrok. Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy 21 storichchia». Tematychnyi nomer «Urolohiia. Nefrolohiia. Androlohiia». 2020;2(19):4. [in Ukrainian].
17. Kovic SV, Vujovic KS, Srebro D, Medić B, Ilic-Mostic T. Prevention of Renal Complications Induced by Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Current medicinal chemistry*. 2016;23(19):1953–64.
18. Shchokina KH, Semeniv DV, Drohovor SM, Bielik HV, Kutsenko TO. Porivnialne doslidzhennia nefrotropnykh vlastyvostei suchasnykh nesteroidnykh protyzapalnykh preparativ. *Ukrainian Biopharmaceutical Journal*. 2020;1(62): C. 61–66. [in Ukrainian].
19. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EF, Silva Junior GBD. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2019;41(1):124–130.
20. Kovalenko VM, Holovach Iu, Bortkevych OP, Rekalov DH, Smiian SI. Osteoartryt / Osteoartroz. *Klinichna nastanova*. Kyiv; 2020. 92 s. [in Ukrainian].
21. Kovalenko VM, Shuba NM, redaktor. *Natsionalnyi pidruchnyk z revmatolohii*. Kyiv: MORION; 2013. 671 s. [in Ukrainian].
22. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, L Nartey, S Wandel, P Jüni, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:2093–2105.
23. Kapeltsova OA, Dolynna OV, Shkolina NV, Marchuk OV. Efektyvnist poiednannia fizioterapevtychnykh metodiv z mistsevymy formamy nesteroidnykh protyzapalnykh preparativ u kompleksnomu likuvanni bolovoho syndromu v revmatolohii. *Mizhdystyplinarnyi naukovo-praktychnyi zhurnal «Medytsyna bolii» (Pain Medicine Journal)*. 2018;3(1):49–55. [in Ukrainian].
24. Shuba NM, Voronova TD, Kokunov Yu O. NPZP-ryzyky ta vybir bezpechnoi terapii. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal*. 2018;1(71):16–21. [in Ukrainian].
25. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016 Jun 30;374(26):2563–74.
26. Pasieshvili LM, redaktor. *Zakhvoriuvannia skeletno-miazovoi systemy yak mizhdystyplinarna problema: navchalnyi posibnyk*. Lviv: Mahnoliia 2006; 2021. 412 s. [in Ukrainian].
27. Khyts AR. Dytiacha revmatolohii: osoblyvosti likuvannia yuvenilnoho idiopatynnoho artrytu ta systemnoho chervonoho vovchaku u svitli suchasnykh reform okhorony zdorovia. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2020;6(140)-XI/XII:10–13. [in Ukrainian].
28. Khyts AR. Menedzhment bolovoho syndromu v osib pokhyloho viku: fokus na nesteroidni protyzapalni preparaty. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2020;6(140)-XI/XII:27–30. [in Ukrainian].
29. Bortkevych OP, Korendovych VV, Yaretska HV. Perspektyvy individualizatsii likuvannia nesteroidnykh protyzapalnymy preparatamy v revmatolohii. *Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy 21 storichchia». Tematychnyi nomer «Kardiolohii, Revmatolohii, Kardiokhirurhii»*. 2017 Kvit;2(51):66–68. [in Ukrainian].
30. Chan FK, Ching JY, Tse YK, K Lam, Grace L H Wong, Siew C Ng, et al. Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiovascular diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomized trial. *Lancet*. 2017;389:2375–82.
31. *Farmakoterapiia bolii v nyzhnii chastyni spiny*. *Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy 21 storichchia»*. 2021;3(496):58–59. [in Ukrainian].
32. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009;57(8):1331–1346. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02376.x.

НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ В ЛІКУВАННІ РЕВМАТОЛОГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ З КОМОРБІДНІСТЮ

Ждан В.М., Бабаніна М.Ю., Кітура Є.М., Ткаченко М.В., Рибальченко Є.В., Савуляк Т.М.

Резюме. Результати аналізу значимості основних груп хронічних захворювань свідчать, що саме ревматологічні захворювання мають найбільший внесок у зниження працездатності, погіршення загального стану здоров'я пацієнта і збільшення кількості звернень до лікаря загальної практики. Біль є найпоширенішим симптомом у ревматологічних хворих. Найпопулярнішим інструментом анальгетичної терапії в медичній практиці завдяки поєднанню ефективності, безпеки, доступності та зручності застосування є нестероїдні протизапальні препарати. Метою дослідження став пошук і аналіз даних літератури з використання нестероїдних протизапальних препаратів у ревматологічних пацієнтів із коморбідністю. Нестероїдні протизапальні препарати швидко й ефективно долають гострі больові синдроми, а в лікуванні деяких хронічних захворювань (зокрема, ревматологічних) відіграють роль не тільки симптомомодифікуючої, а й патогенетичної терапії, сповільнюють прогресування патологічного процесу. Різноманітність впливу окремих нестероїдних протизапальних препаратів на метаболізм хрящової тканини має безпосереднє відношення до клінічної практики, оскільки будь-які препарати, які пригнічують синтез протеогліканів і погіршують репарацію хондроцитів, потенційно можуть прискорювати деградацію хрящової тканини. Відповідь на лікування та токсичні ефекти значно різняться на індивідуальному рівні. Варіабельність ефективності препаратів між окремими пацієнтами може бути зумовлена низкою чинників, такими як, наприклад, механізм дії НПЗП (переважна блокада простагландинів чи інших медіаторів запалення), період напіввиведення, зв'язування з білками, а також особливості фармакодинаміки. Хоча чіткої кореляції між ефективністю НПЗП і періодом напіввиведення/концентрацією препарату в плазмі не простежують: нижчі рівні альбуміну в синовіальній рідині зумовлюють дещо менше надходження НПЗП у суглоби, однак концентрація НПЗП у порожнині суглоба може бути стабільною триваліший час. Зважаючи на наявність супутніх захворювань у ревматологічних пацієнтів, надзвичайно важливо оцінювати можливі побічні ефекти НПЗП. Найперше рекомендують оцінювати стан шлунково-кишкового тракту (ШКТ), серцево-судинної та видільної систем. Необхідно пам'ятати, що на тлі прийому препаратів іноді можуть виникати алергічні реакції, гематологічні порушення (цитопенії), неврологічні розлади тощо. Нестероїдні протизапальні препарати – важливий компонент лікування багатьох ревматичних захворювань, однак, як і для інших препаратів, для них необхідно оцінювати співвідношення користь – ризик. Застосування нестероїдних протизапальних препаратів показано всім особам із ревматологічними захворюваннями, які супроводжуються болем та пов'язані із запальним чи дегенеративним ураженням органів опорно-рухового апарату. Тривалість курсу лікування нестероїдними протизапальними препаратами необхідно

визначати індивідуально. Вибір конкретного нестероїдного протизапального препарату визначає перш за все його безпеку в конкретних клінічних умовах.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, ревматологічні захворювання.

NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN THE TREATMENT OF RHEUMATOLOGICAL PATIENTS WITH COMORBIDITY

Zhdan V.M., Babanina M. Yu., Kitura Ye. M., Tkachenko M.V., Rybalchenko Ye. V., Savuliak T.M.

Abstract. The results of the analysis of the importance of the main groups of chronic diseases show that rheumatic diseases have the greatest contribution to reducing efficiency, deteriorating the general condition of the patient, and increasing the number of visits to the general practitioner. Pain is the most common symptom of rheumatological patients. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are the most popular agent of analgesic therapy in medical practice due to the combination of efficacy, safety, availability, and simplicity of use. The aim of the study was to search and analyze literature data on the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatological patients with comorbidity.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs quickly and effectively overcome acute pain syndromes and play the role of not only symptom-modifying but also pathogenetic therapy in the treatment of some chronic diseases (including rheumatological), slowing the progression of the pathological process. The variety of effects of certain nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cartilaginous tissue metabolism is directly relevant to clinical practice, as any drugs that inhibit proteoglycan synthesis and impair chondrocyte repair can potentially accelerate cartilage degradation. Responses to treatment and toxic effects vary significantly at the individual level.

Variability of efficacy between patients may be due to a number of factors, such as the mechanism of action of NSAIDs (predominant blockade of prostaglandins or other inflammatory mediators), the half-life, protein binding, and pharmacodynamic features. Although there is no strong correlation between the effectiveness of NSAIDs and the half-life/plasma concentration: lower levels of albumin in synovial fluid cause slightly fewer NSAIDs in the joints, but the concentration of NSAIDs in the joint cavity may be stable over time.

Given the presence of comorbidities in rheumatology patients, it is extremely important to evaluate the possible side effects of NSAIDs. First of all, it is recommended to assess the condition of the gastrointestinal tract and cardiovascular and excretory systems. It is important to remember that allergic reactions, hematological disorders (cytopenia), neurological disorders, etc. can occur sometimes during medication management. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are an important component of the treatment of many rheumatic diseases, however, as with other drugs, they need to assess the benefit-risk balance.

The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs is indicated for all persons with rheumatic diseases that are accompanied by pain and are associated with inflammatory or degenerative lesions of the musculoskeletal system. The duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs should be determined individually. The choice of a particular nonsteroidal anti-inflammatory drug determines primarily its safety in specific clinical conditions.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, rheumatic diseases.

ORCID and contributionship:

Zhdan V.M.: 0000-0002-4633-5477^{AF}

Babanina M. Yu.: 0000-0002-6546-9454^{ADF}

Kitura Ye. M.: 0000-0002-2636-4596^E

Tkachenko M.V.: 0000-0002-0253-8686^C

Rybalchenko Ye. V.: 0000-0003-0154-5259^B

Savuliak T.M.: 0000-0001-9620-1605^B

Conflict of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

Corresponding author

Babanina Maryna Yuriyivna

Poltava State Medical University

Ukraine, 36024, Poltava, 23 Shevchenko str.

Tel: 0509832132

E-mail: maryna.babanina@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article.

Received 16.11.2021

Accepted 02.05.2022

НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ В ЛІКУВАННІ РЕВМАТОЛОГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ З КОМОРБІДНІСТЮ

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

maryna.babanina@gmail.com

За даними аналізу літератури біль є найпоширенішим симптомом у ревматологічних хворих. Найпопулярнішим інструментом анагетичної терапії в медичній практиці завдяки поєднанню ефективності, безпеки, доступності та зручності застосування є нестероїдні протизапальні препарати. Різноманітність впливу окремих НПЗП на метаболізм хрящової тканини має безпосереднє відношення до клінічної практики, оскільки будь-які препарати, які пригнічують синтез протеогліканів і погіршують репарацію хондроцитів, потенційно можуть прискорювати деградацію хрящової тканини. Метою дослідження став пошук і аналіз даних літератури з використанням нестероїдних протизапальних препаратів у ревматологічних пацієнтів із коморбідністю. Нестероїдні протизапальні препарати – важливий компонент лікування багатьох ревматичних захворювань, однак, як і для інших препаратів, для них необхідно оцінювати співвідношення користь – ризик. Застосування нестероїдних протизапальних препаратів показано всім особам із ревматологічними захворюваннями, які супроводжуються болем та пов'язані із запальним чи дегенеративним ураженням органів опорно-рухового апарату. Наявність коморбідної патології потребує обережності при призначенні НПЗП, особливо серед пацієнтів старшого віку у зв'язку з наявністю високого ризику розвитку серцево-судинних, ниркових ускладнень, захворювань печінки і ШКТ. Тривалість курсу лікування нестероїдними протизапальними препаратами необхідно визначати індивідуально. Вибір конкретного нестероїдного протизапального препарату визначає перш за все його безпеку в конкретних клінічних умовах.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, ревматологічні захворювання.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом НДР: «Особливості перебігу, прогнозу та лікування коморбідних захворювань при патології внутрішніх органів з урахуванням генетичних, вікових і гендерних аспектів» (номер держреєстрації 0118U 004461).

Вступ. Результати аналізу значимості основних груп хронічних захворювань свідчать, що саме ревматологічні захворювання (РЗ) мають найбільший внесок у зниження працездатності, погіршення загального стану здоров'я пацієнта і збільшення кількості звернень до лікаря загальної практики [1, 2]. Біль є найпоширенішим симптомом у ревматологічних хворих. У численних дослідженнях доведено вплив болю на зниження фізичної працездатності, повсякденної активності та мобільності. Все це призводить до інвалідизації та збільшення витрат на охорону здоров'я. У цієї категорії хворих виникнення болю зумовлене патологічними змінами в периферичних структурах (шкіра, м'язи, сухожилля, зв'язки, синовіальна оболонка, капсула суглоба, хрящ, кістки). Під час оцінки особливостей больового синдрому (БС) слід враховувати анамнестичні дані, результати клініко-лабораторних методів обстеження та індивідуальні особливості пацієнта. Тільки такий комплексний підхід дозволяє встановити діагноз та розробити ефективний план лікувально-реабілітаційних заходів.

Метою дослідження став пошук і аналіз даних літератури з використанням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у ревматологічних пацієнтів із коморбідністю.

Основна частина. Найпопулярнішим інструментом анагетичної терапії в медичній практиці

завдяки поєднанню ефективності, безпеки, доступності та зручності застосування є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Вони швидко й ефективно долають гострі больові синдроми, а в лікуванні деяких хронічних захворювань (зокрема, ревматичних) відіграють роль не тільки симптомомодифікуючою, а й патогенетичною терапією, сповільнюють прогресування патологічного процесу [3].

У більшості випадків НПЗП є похідними органічних кислот, тому вони накопичуються більше у вогнищах запалення, де рівні рН нижчі. Усі НПЗП мають спільний механізм дії, пов'язаний з інгібуванням циклооксигенази (ЦОГ). Цей фермент забезпечує перетворення арахідонової кислоти на простагландини, тромбосани й простациклін. Ці біоактивні речовини відіграють роль у фізіологічних процесах організму (в ендотелії, слизовій оболонці шлунка та нирках) і патологічних станах (запалення, біль, серцево-судинні захворювання та злоякісні процеси) [4].

Традиційні НПЗП здатні блокувати і ЦОГ-1, і ЦОГ-2 (неселективні інгібітори ЦОГ). За рахунок сильної інгібуючої дії по відношенню до ЦОГ-1 вони виявляють ряд виражених небажаних ефектів, найбільш поширені серед яких – гастроентерологічні побічні реакції. Це зумовило необхідність синтезу засобів з селективним впливом на ЦОГ-2. Дані клінічних досліджень підтвердили припущення про меншу гастроінтестинальну токсичність селективних інгібіторів ЦОГ-2: застосування препаратів цієї групи значно знизило частоту гастропатій, хоча і не усунуло повністю ризик їх розвитку [4, 5].

До неселективних НПЗП належать диклофенак, ібупрофен, індометацин, кеторолак, кетопрофен,

напроксен тощо; до селективних інгібіторів ЦОГ-2, що менше впливають на ЦОГ-1, – лорноксикам, мелоксикам, набуметон, німесулід тощо; до високоселективних інгібіторів ЦОГ2, що в терапевтичних дозах практично не діють на ЦОГ-1, – парекоксиб, рофекоксиб, целекоксиб, еторикоксиб тощо [6, 7].

За тривалістю дії НПЗП підрозділяються на короткої (<6 годин) і довготривалої дії (>6 годин). Проте прямої залежності між періодом напіввиведення НПЗП у плазмі і тривалістю клінічного ефекту не простежується. Так звані «короткоживучі» препарати можуть накопичуватися в зоні запалення, наприклад у порожнині суглоба. Тому навіть одноразовий їх прийом нерідко настільки ж ефективний як і багаторазовий, а збільшення дози НПЗП іноді лише потенціює токсичність і ризик побічних ефектів без значного підвищення ефективності лікування.

За своїм анальгезивним ефектом селективні НПЗП не поступаються перед неселективними НПЗП, у тому числі при гострому болю. Клінічний досвід свідчить про істотні варіації відповіді в окремо взятих пацієнтів при застосуванні різних препаратів групи НПЗП. У настанні клінічного ефекту мають значення індивідуальні особливості фармакодинаміки різних препаратів, біодоступність, швидкість настання пікової концентрації, швидкість метаболізму, здатність накопичуватися в осередках запалення у більш високій концентрації, ніж у плазмі крові. Для індивідуальних препаратів, що є рацемічними сумішами, важливим є співвідношення D і S – оптичних ізомерів із різною біологічною активністю. Немає чітких даних про те, наскільки ефективно при ревматичному захворюванні застосування НПЗП у низьких дозах у режимі «на вимогу». Немає також переконливих доказів, що підтверджують більш потужну протибольову та протизапальну дію при застосуванні НПЗП у «супратерапевтичних» дозах. Тому не доцільно використовувати ці препарати у дозах, що перевищують рекомендовані. Потрібно застосовувати НПЗП в оптимальних терапевтичних дозах та оптимально короткими курсами [8, 9].

Відповідь на лікування та токсичні ефекти значно різняться на індивідуальному рівні. Варіабельність ефективності препаратів між окремими пацієнтами може бути зумовлена низкою чинників, такими як, наприклад, механізм дії НПЗП (переважна блокада простагландинів чи інших медіаторів запалення), період напіввиведення, зв'язування з білками, а також особливості фармакодинаміки. Хоча чіткої кореляції між ефективністю НПЗП і періодом напіввиведення/концентрацією препарату в плазмі не простежують: нижчі рівні альбуміну в синовіальній рідині зумовлюють дещо менше надходження НПЗП у суглоби, однак концентрація НПЗП у порожнині суглоба може бути стабільною триваліший час. Зважаючи на наявність супутніх захворювань у ревматологічних пацієнтів, надзвичайно важливо оцінювати можливі побічні ефекти НПЗП. Найперше

рекомендують оцінювати стан шлунково-кишкового тракту (ШКТ), серцево-судинної та видільної систем. Необхідно пам'ятати, що на тлі прийому препаратів іноді можуть виникати алергічні реакції, гематологічні порушення (цитопенії), неврологічні розлади тощо [10, 11, 12].

Золотим стандартом знеболення серед НПЗП вважається диклофенак; він максимально ефективно пригнічує синтез прозапального простагландину (ПГ) E₂ (на 93 %, що перевищує показники рофекоксибу, мелоксикаму, ібупрофену, напроксену). Також для лікування гострого БС широко використовується німесулід. Для тривалого використання (лікування ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондилоартриту) слід обирати НПЗП із нижчим анальгетичним потенціалом, але кращим профілем безпеки [13, 14].

Слід розуміти, що повністю безпечних НПЗП не існує: кожному представнику класу притаманні гастро-, кардіо-, нефро- та гепатотоксичність. Несприятливий вплив нестероїдних протизапальних препаратів на організм людини пояснюється тим, що вони блокують вироблення простагландинів не тільки в осередку запалення, а й в здорових органах і клітинах крові. У здорових тканинах, зокрема в слизовій шлунка, простагландини відіграють важливу захисну роль (захист тканин шлунка від агресивної дії кислого шлункового соку), тому використання нестероїдних протизапальних препаратів сприяє появі виразок шлунка і дванадцятипалої кишки. Блокуючи вироблення простагландинів в клітинах крові, нестероїдні протизапальні препарати зменшують згортання крові, що може бути небезпечно у людей з високим ризиком кровотеч. Основні НПЗП-асоційовані ускладнення наведено в **таблиці**.

Найпоширеніші ускладнення НПЗП-терапії – гастроінтестинальні. Щоб запобігти їхній появі, слід виявляти та корегувати фактори ризику шлунково-кишкових кровотеч; здійснювати ерадикацію *H. pylori* перед тривалим лікуванням НПЗП; використовувати НПЗП із мінімальною гастротоксичністю та в оптимальних дозуваннях, комбінувати їх з ІПП, проводити максимально нетривалі курси терапії.

Усі НПЗП збільшують імовірність серцево-судинних ускладнень. Прийом НПЗП викликає пригнічення синтезу простагландинів, які, поряд з іншими ефектами, забезпечують нормальну функцію ендотелію судин і системи згортання крові. За рахунок дисфункції ендотелію і пригнічення протизгортаючої системи крові можливий розвиток інфарктів міокарда, інсультів і тромбозів периферичних артерій. Із максимальним ризиком асоціюється прийом еторикоксибу, меншим (за порядком зменшення) – етодолак, індометацин, диклофенак, рофекоксиб, мелоксикам, ібупрофен, целекоксиб, напроксен (Varas-Lorenzo C. et.al., 2013) [1, 15].

Нефротоксичні реакції на тлі терапії НПЗП трапляються рідко, проте всі представники класу можуть

Таблиця – Основні ускладнення, пов'язані з використанням НПЗП

Ускладнення	Частота (на 100 пацієнтів на рік)	Основний механізм	Клінічні прояви	Діагностика
НПЗП-диспепсія	10-40	Контактна дія НПЗП, підвищення проникності слизової оболонки для іонів H ⁺	Біль у шлунку, нудота, тяжкість в епігастрії після прийому НПЗП (окрім печії та рефлюксу)	Відсутність змін (морфологічного субстрату) при ЕГДС
НПЗП-гастропатія	0,5-1	Блокада ЦОГ-1 і пригнічення синтезу ПГ, зменшення захисного потенціалу слизової оболонки, ушкодження її кислотним умістом шлунка	Виразна шлунка та 12-палої кишки, кровотеча, перфорації, стриктура верхніх відділів шлунково-кишкового тракту	Зміни при ЕГДС (морфологічний субстрат присутній). Ⓢ Ризик виникнення гастропатії знижує попередня ерадикація <i>Helicobacter pylori</i> , що слід урахувати при плануванні тривалого лікування НПЗП
НПЗП-ентеропатія	0,5-1	Блокада ЦОГ-1 і пригнічення синтезу ПГ, підвищення проникності слизової оболонки, пов'язане з транслокацією бактерій	Симптоми ЗДА й гіпо-альбумінемії на тлі відсутності проявів НПЗП-гастропатії	Відеокапсульна ендоскопія, маркери запалення кишечника (кальпротектин тощо), консультація гастроентеролога
АГ	2-10	Блокада ЦОГ-2, зниження синтезу ПГ та ПЦ	Підвищення АТ, зменшення ефективності ІАПФ, БРА (але не антагоністів кальцію)	Монітування АТ, добовий моніторинг АТ
Тромбоемболічні ускладнення	0,5-1	Посилення тромбоутворення через блокаду ЦОГ-2 та зниження синтезу ПЦ	Інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, раптова коронарна смерть	Погіршення перебігу ішемічної хвороби серця на тлі НПЗП-терапії
НПЗП-нефропатія	≈1	Зниження ЦОГ-1/ЦОГ-2-залежного синтезу ПГ та ПЦ	Затримка рідини, зниження ШКФ, розвиток гострого ураження нирок, прогресування хронічної хвороби нирок	Контроль ШКФ, загальний аналіз сечі

Примітки: ЕГДС – езофагогастродуоденоскопія; ЗДА – залізодефіцитна анемія; АГ – артеріальна гіпертензія; ПЦ – простацикліни; АТ – артеріальний тиск; ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

НПЗП на суглобовий хрящ (Huskisson E.S. et al., 1995) [2, 11].

Під час досліджень окремих НПЗП виявлено, що диклофенак не впливає на синтез гіалуронової кислоти та метаболізм хряща у хворих на ОА, натомість ацеклофенак та мелоксикам збільшують синтез гіалуронової кислоти і зменшують втрату синтезованих молекул гіалуронової кислоти із суглобової тканини. При цьому зазначений ефект був більш вираженим для ацеклофенаку порівняно з мелоксикамом (Blot L. et al., 2000).

провокувати порушення роботи нирок; даних на користь якогось із препаратів у ракурсі нефротоксичності немає. Останніми роками питанню нефротоксичності НПЗП приділяється дедалі більше уваги, адже НПЗП-індуковані ураження нирок характеризуються неспецифічністю клінічної картини з різноманітністю проявів, частіше – тривалим латентним перебігом, що ускладнює своєчасну їх діагностику, внаслідок чого вони нерідко виявляються вже на стадії незворотних змін [6, 16, 17].

НПЗП-індуковані ураження нирок включають водно-електролітні порушення (затримку натрію і води, гіперкаліємію), гемодинамічно індуковане гостре ураження нирок (ГУН), інтерстиціальний нефрит, папілярний некроз та хронічну хворобу нирок (ХХН). Гострі форми ураження нирок часто є зворотними, їх симптоми минають після припинення прийому лікарського засобу. Утім тривале та/або безконтрольне використання НПЗП без урахування можливих факторів ризику у деяких пацієнтів може призвести до розвитку ХХН [18, 19].

Різнманітність впливу окремих НПЗП на метаболізм хрящової тканини має безпосереднє відношення до клінічної практики, оскільки будь-які препарати, які пригнічують синтез протеогліканів і погіршують репарацію хондроцитів, потенційно можуть прискорювати деградацію хрящової тканини. Хондродеструктивний вплив окремих НПЗП вивчали в дослідженні LINK, в якому після 1 року лікування у хворих, які отримували індометацин, відзначено вірогідно вищий рівень прогресування рентгенологічних змін порівняно з плацебо. Натомість хворі, які отримували тіапрофенову кислоту, мали зіставну з плацебо швидкість рентгенологічного прогресування. Результати дослідження засвідчили наявність відмінностей у впливі окремих

Також ацеклофенак має вираженіший позитивний вплив на метаболізм хряща порівняно з напроксеном (Mastbergen S.C. et al., 2006). Позитивний вплив ацеклофенаку на метаболізм хряща, крім його незначного блокуючого впливу на ЦОГ-1, може бути зумовлений здатністю підвищувати синтез рецептора антагоніста ІЛ-1 та знижувати синтез оксиду азоту в суглобовому хрящі (Maneiro E. et al., 2001) [20, 21, 22].

Системна дія НПЗП зумовлена їх застосуванням у всіх існуючих формах: пероральній, як ректальних свічок та ін'єкцій. Пацієнти із хронічними ревматичними захворюваннями найчастіше лікуються НПЗП у пероральній формі. Існують думки про переваги тієї чи іншої форми препарату, але немає чітких переконливих даних, що, наприклад, ректальні свічки мають переваги у швидкості настання чи вираженості лікувальної дії порівняно із прийомом НПЗП перорально. Ректальні свічки, можливо, доцільно використовувати для зниження ризику розвитку диспепсії, пов'язаної з контактним подразнювальним ефектом цих препаратів. Для короткочасного (не довше 3 днів) лікування гострого болю ін'єкційної форми НПЗП більш показані. Проте при застосуванні ін'єкційних форм НПЗП виникає ймовірність розвитку місцевих постін'єкційних ускладнень. Тому тривале застосування ін'єкційних форм НПЗП у пацієнтів із ревматичним захворюванням протипоказане (Combe V., Velicitat P. et al., 2001). Сучасні форми НПЗП для перорального прийому (з високою біодоступністю) для більш тривалого застосування мають настільки ж виражений анальгезивний ефект, як ін'єкційні. Існує також серйозна доказова база щодо ефективності місцевих форм НПЗП (креми та мазі) для симптоматичної терапії при ОА колінних

суглобів і суглобів кистей, а також запальних захворювань м'яких тканин. За даними рандомізованих клінічних досліджень (РКД), мазі з НПЗП достовірно перевершують за своєю дією плацебо, відносно рідко викликають місцеві та системні небажані ефекти, добре переносяться хворими, але в реальній практиці місцеве призначення НПЗП зазвичай розглядають як метод допоміжної терапії [23, 24]. Для лікування у пацієнтів із ревматичними захворюваннями ефективність системного призначення НПЗП добре доведена. Вони мають вищу ефективність, ніж парацетамол. У літературі описано багато РКД, в яких порівнювалась ефективність і безпека неселективних та селективних НПЗП. Доведено, що при ревматоїдному артриті (РА) тривале застосування препаратів цієї групи зумовлює значне зменшення вираженості болю і поліпшення загального самопочуття у 60–70 % хворих. Ефективність НПЗП найкраще вивчена при ОА, РА, подагрі, гострому болю. Але варто пам'ятати, що застосування НПЗП при РА слід розглядати як переважно симптоматичний метод лікування, оскільки навіть при тривалому застосуванні у високих дозах ці препарати не сповільнюють прогресування захворювання. Для усунення болю і запалення при анкілозуючому спондилоартриті (АС) застосовують НПЗП як препарати першої лінії, це добре доведений факт [25, 26]. У деяких клінічних роботах показано, що багаторічний безперервний прийом НПЗП здатний навіть сповільнити прогресування рентгенологічних змін у хребті (Dougados M., Gueguen A. et al., 1999). НПЗП є препаратами вибору для фармакотерапії при таких ревматичних захворюваннях, як біль у нижній ділянці хребта і ураження м'яких тканин ревматичної природи (плечолопатковий періартрит, тендиніт, бурсит та ін.). Застосування НПЗП у високих дозах розглядають як найбільш доцільний і ефективний спосіб терапевтичного втручання для купірування гострого подагричного артрити. Широко використовують НПЗП у комплексній терапії пацієнтів із ОА. Це дозволяє досягнути швидкого симптоматичного поліпшення [20, 21, 27].

Серед ревматологічних пацієнтів – споживачів НПЗП є хворі похилого та старечого віку, що зумовлено значною поширеністю серед них хронічних запальних і дегенеративних захворювань. Однак застосування НПЗП у пацієнтів цього віку має певні особливості. Відомо, що для хворих похилого віку характерна поліморбідність, перебіг патологічних процесів у них відбувається важче, частіше виникають ускладнення, що можуть призвести до смертельного кінця; захворювання розвиваються на тлі вже наявних органічних і функціональних інволюційних змін. Усі ці функціональні, морфологічні та клінічні особливості зумовлюють складність застосування НПЗП в осіб похилого віку. Наявність коморбідної патології потребує обережності при призна-

ченні НПЗП, особливо серед пацієнтів старшого віку у зв'язку з наявністю високого ризику розвитку серцево-судинних, ниркових ускладнень, захворювань печінки і ШКТ [24, 28].

В осіб із низкою супутніх захворювань (здебільшого це хворі старшої вікової групи) НПЗП можуть викликати ускладнення з боку не лише нирок, а й серцево-судинної системи. Ця група препаратів має здатність підвищувати кардіоваскулярний ризик через підвищення ризику тромбозу. Чим вищий рівень інгібування ЦОГ-2 і нижчий – ЦОГ-1, тим вищою є ймовірність розвитку тромбозу.

При призначенні НПЗП слід ретельно збирати анамнез пацієнта із приводу супутніх захворювань і препаратів, які він приймає. Лікарські засоби цієї групи можуть послаблювати дію діуретиків та антигіпертензивних засобів. В осіб із порушенням функції нирок (зневоднені хворі або особи похилого віку, у яких функція нирок знижена) одночасне застосування іАПФ або БРА із НПЗП може призвести до подальшого погіршення функції нирок і ризику розвитку ГУН [29, 30].

Ще однією проблемою, з якою стикаються клініцисти при менеджменті пацієнтів старшого віку з БС, є недостатня анальгезія. Як відомо, хронічний БС – найтяжчий симптом більшості захворювань, і недостатньо ефективна знеболювальна терапія вкрай несприятливо позначається на прихильності пацієнта до терапії в цілому і може серйозно підірвати довіру до лікаря. Як свідчить досвід, пацієнти із хронічним БС часто вдаються до самолікування та активно застосовують безрецептурні анальгетики, в тому числі НПЗП, підбираючи препарат, дозу і кратність прийому на свій розсуд або за порадами своїх друзів/родичів, що несе значні ризики для здоров'я пацієнта, оскільки безконтрольний і тривалий прийом НПЗП може спричинити серйозні ускладнення, включно з розвитком побічних реакцій з боку ШКТ. Велика кількість побічних реакцій, особливо серед осіб старшого віку, більшість з яких приймають ліки з приводу супутніх захворювань, що потребує врахування взаємодії препаратів, більш прийнятними для використання є локальні засоби лікування ОА. З цією метою використовують мазі, гелі, креми на основі НПЗП [28, 31, 32].

Правила призначення нестероїдних протизапальних препаратів ревматологічним пацієнтам з коморбідністю.

Для кожного хворого слід підбирати найбільш ефективний препарат з найкращою переносимістю. Чутливість хворих до НПЗП навіть однієї хімічної групи може сильно відрізнятись, і неефективність одного з препаратів ще не говорить про неефективність групи в цілому.

Лікування слід починати з найменшої дози, при гарній переносимості через 2–3 доби її можна підвищувати. В останні роки намітилася тенденція до

збільшення разових і добових доз добре переносять препаратів (ібупрофен) при збереженні обмежень для максимальних доз ацетилсаліцилової кислоти, індометацину, піроксикаму. Слід враховувати, що протизапальний ефект ацетилсаліцилової кислоти проявляється тільки в дозах вище 4 г/добу.

При тривалому курсовому лікуванні НПЗП треба приймати після їжі. Для отримання швидкого анальгезуючого або жарознижуючого ефекту краще призначати препарати натще і запивати склянкою води. НПЗП найбільш швидко всмоктуються в шлунково-кишковому тракті і, отже, дають більш швидкий ефект [напроксен, диклофенак, водорозчинні (шипучі) форми ацетилсаліцилової кислоти та парацетамолу]. Для швидкого купірування больового синдрому можна призначати також парентеральні лікарські форми НПЗП (диклофенак, кеторолак).

Момент прийому НПЗП може визначитися максимальною виразністю симптомів захворювання (біль, скутість в суглобах). Можна відходити від загальноприйнятих схем (прийом 2–3 рази на день), що зазвичай дозволяє досягти більшого лікувального ефекту при меншій добовій дозі.

Одночасне застосування двох НПЗП або більше недоцільно, оскільки ефективність таких поєднань об'єктивно не доведена (винятком може бути призначення парацетамолу у поєднанні з будь-яким іншим НПЗП для посилення анальгезуючого ефекту) і зростає ризик розвитку небажаних реакцій [21, 24].

Рекомендації щодо використання нестероїдних протизапальних препаратів при ревматологічних захворюваннях (РЗ):

1. Призначення НПЗП показано хворим на РЗ з помірними і вираженими болями, пов'язаними з ураженням суглобів, хребта і навколосуглобових м'яких тканин, в разі неефективності парацетамолу і при відсутності явних протипоказань.

2. НПЗП при всіх РЗ слід призначати в мінімально ефективних дозах, враховуючи можливий ризик розвитку побічних ефектів. Тривалість використання НПЗП визначається необхідністю контролю симптомів захворювання. Не слід застосовувати НПЗП без основного показання – наявності болю.

3. Кращим способом використання НПЗП є пероральний прийом. Застосування ін'єкційних форм НПЗП показано для короткочасного (1–2 дні) купірування гострого болю або при неможливості перорального прийому (порушення прохідності або стійке порушення функції шлунково-кишкового тракту). Ректальні свічки з НПЗП слід рекомендувати при неможливості їх перорального прийому.

4. Локальні форми НПЗП (мазі, гелі, пластирі) показані при моно- і олігоартікулярном ураженні, при місцевій патології навколосуглобових м'яких тканин (тендиніти, тендовагініти, бурсити), а також як доповнення при системному використанні цих ліків. Локальні форми НПЗП можуть бути викорис-

тані у пацієнтів з високим ризиком ускладнень при наявності обмежень щодо системного застосування цих ліків.

5. Для профілактики клас-специфічних ускладнень перед призначенням НПЗП слід визначити наявність факторів ризику. Вибір НПЗП повинен базуватися на оцінці безпеки застосування конкретного препарату в залежності від ймовірності розвитку побічних ефектів.

6. При наявності ризику шлунково-кишкового тракту – ускладнень слід використовувати селективні НПЗП або неселективні НПЗП в комбінації з інгібіторами протонної помпи (ІПП). При високому і максимальному ризику шлунково-кишкових ускладнень показано призначення селективних НПЗП в комбінації з ІПП.

7. При помірному ССС ризику слід використовувати селективні НПЗП в комбінації з низькими дозами аспірину (НДА) або неселективні НПЗП (напроксен, ацеклофенак, кетопрофен, ібупрофен); при високому ризику – напроксен або метамізол натрію + НДА. При максимальному ризику ССС-ускладнень застосування будь-яких НПЗП протипоказано.

8. При поєднанні факторів ризику з боку шлунково-кишкового тракту і серцево-судинної системи більш доцільно використовувати комбінації напроксен + ІПП або метамізол натрію + НДА + ІПП.

9. Хворі, які приймають нестероїдні протизапальні засоби, повинні бути поінформовані про можливі ускладнення і необхідність контролю власного стану. Їм слід відмовитися від куріння, чітко дотримуватися розпорядження лікаря щодо профілактичних заходів, уникати безконтрольного збільшення дози НПЗП і їх комбінованого прийому.

10. На тлі тривалого прийому НПЗП не рідше, ніж 1 раз на 3 місяці слід контролювати загальний (гемоглобін) і біохімічний аналізи крові (АЛТ). При кожному візиті слід оцінювати стан хворого, а також визначати АТ. При наявності показань необхідно призначити ЕГДС і ДМАТ [21, 24].

Висновки. НПЗП – важливий компонент лікування багатьох ревматичних захворювань, однак, як і для інших препаратів, для них необхідно оцінювати співвідношення користь – ризик. Застосування НПЗП показано всім особам із ревматологічними захворюваннями, які супроводжуються болем та пов'язані із запальним чи дегенеративним ураженням органів опорно-рухового апарату. Тривалість курсу лікування НПЗП необхідно визначати індивідуально. Вибір конкретного НПЗП визначає перш за все його безпеку в конкретних клінічних умовах.

Перспективи подальших досліджень. Ризик розвитку ССР та ускладнень з боку ШКТ та запобігання їм у пацієнтів з ОА з коморбідністю при використанні неселективних НПЗП в комбінації з НДА потребує подальшого детального вивчення.

Література

1. Perruccio AV, Power JD, Badley EM. The relative impact of 13 chronic conditions across three different outcomes. *J. Epidemiol. Community Health*. 2007;61(12):1056–1061.
2. Nasonov EL. Dostizheniya revmatologii v XXI veke. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(2):133–140. [in Russian].
3. Duenas M, Ojeda B, Salazar A, Mico JA, Failde I. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *Journal of Pain Research*. Dove Medical Press Ltd. 2016 Jun;9:457–67. Available from: <https://doi.org/10.2147/jprs.105892>.
4. Kovalenko VM, redaktor. *Vnutrishnia medytsyna. Pidruchnyk dlia studentiv*. 3-e vydannia knyhy «Dokazova medytsyna», pereroblene i dopovnene. Kyiv: MORION; 2019. 960 s. [in Ukrainian].
5. Antipov MH, Petrusenko Yule. Porivnialna kharakterystyka efektyvnosti ta bezpechnosti nesteroidnykh protyzapalnykh zasobiv, inhibitoriv TsOH-1 ta TsOH-2. *Materialy nauk.-prakt. konf., prysv. 175 richchii z dnia narodzhennia vydatnoho imunoloha ta mikrobioloha, laureata Nobelivskoi premii Illi Illicha Mechnykova ta Dniu Farmatsevtva Suchasni problemy farmakologii, kosmetologii ta aromologii*; 2020 Ver. 18; Odesa. Odesa: Mizhnarodnyi humanitarnyi universytet; 2020. s. 99–105. [in Ukrainian].
6. Zhuravleva MV, Kukes VG, Prokofev AB Serebrova SYu, Gorodeczkaya GI, Berdnikova NG. Ratsionalnoe primenenie NPVP – balans effektivnosti i bezopasnosti (obzor literatury). *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2016;6:687–696. [in Russian].
7. NPZP u likuvanni bolovykh syndromiv: na pershomu mistsi – pytannia bezpeky. *Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy 21 storichchia»*. 2021;3(496):52. [in Ukrainian].
8. Nesteroidni protyzapalni preparaty – efektyvnist chy bezpeka? *Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy 21 storichchia»*. Tematychnyi nomer «Kardiologii, Revmatologii, Kardiokhirurhii». 2020;2(69):34. [in Ukrainian].
9. Solomon DH, Husni ME, Libby RA, Yeomans ND, Lincoff AM, Lüscher TF, et al. The risk of major NCAID toxicity with celecoxib, ibuprofen or naproxen: a secondary analysis of the PRECISION trial. *Am J Med* 2017;130:1415–22.
10. Holovach Iu. Vybir nesteroidnykh protyzapalnykh preparativ u patsientiv revmatolohichnoho profilii. *Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy 21 storichchia»*. Tematychnyi nomer «Kardiologii, Revmatologii, Kardiokhirurhii». 2018;4(59):43–44. [in Ukrainian].
11. Karateev AE, Gontarenko NV, Tsurgan AV. Nesteroidnye protivovospalitelnye preparaty: chto novogo v mezhdunarodnykh publikatsiyah za 2015 g.? *Sovremennaya revmatologiya*. 2016;10(1):52–55. DOI: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-1-52-55>. [in Russian].
12. Suchasni mozhylyvosti optimalnogo likuvannia suhlobovoho bolii. *Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy 21 storichchia»*. 2021;5(498):52–54. [in Ukrainian].
13. Dyklofenak dlia iniektzii iz metoiu kupiruvannia bolovykh syndromiv u praktytsi simeinoho likaria. *Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy 21 storichchia»*. 2021;3(496):64. [in Ukrainian].
14. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 2016;375:2519–2529.
15. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016;354: i4857. DOI: 10.1136/bmj.i4857.
16. Ivanov DD. Vybir efektyvnoho i bezpechnoho znebolivannia preparatu u khvorykh iz porushenniamy funktsii nyrok. *Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy 21 storichchia»*. Tematychnyi nomer «Urologhiia, Nefrologhiia, Androloghiia». 2020;2(19):4. [in Ukrainian].
17. Kovic SV, Vujovic KS, Srebro D, Medić B, Ilic-Mostic T. Prevention of Renal Complications Induced by Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Current medicinal chemistry*. 2016;23(19):1953–64.
18. Shchokina KH, Semeniv DV, Drohovor SM, Bielik HV, Kutsenko TO. Porivnialne doslidzhennia nefrotropanykh vlastyvoستي suchasnykh nesteroidnykh protyzapalnykh preparativ. *Ukrainian Biopharmaceutical Journal*. 2020;1(62): C. 61–66. [in Ukrainian].
19. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EF, Silva Junior GBD. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2019;41(1):124–130.
20. Kovalenko VM, Holovach Iu, Bortkevych OP, Rekalov DH, Smiian SI. Osteoartryt / Osteoartroz. *Klinichna nastanova*. Kyiv; 2020. 92 s. [in Ukrainian].
21. Kovalenko VM, Shuba NM, redaktor. *Natsionalnyi pidruchnyk z revmatologii*. Kyiv: MORION; 2013. 671 s. [in Ukrainian].
22. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, L Nartey, S Wandel, P Jüni, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:2093–2105.
23. Kapeltsova OA, Dolynna OV, Shkolina NV, Marchuk OV. Efektyvnist poiednannia fizioterapevtychnykh metodiv z mistsevymy formamy nesteroidnykh protyzapalnykh preparativ u kompleksnomu likuvanni bolovoho syndromu v revmatologii. *Mizhdystyplinarnyi nauko-vo-praktychnyi zhurnal «Medytsyna bolii» (Pain Medicine Journal)*. 2018;3(1):49–55. [in Ukrainian].
24. Shuba NM, Voronova TD, Kokunov Yu O. NPZP-ryzky ta vybir bezpechnoi terapii. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal*. 2018;1(71):16–21. [in Ukrainian].
25. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016 Jun 30;374(26):2563–74.
26. Pasiieshvili LM, redaktor. *Zakhvoriuvannia skeletno-miazovoi systemy yak mizhdystyplinarna problema: navchalnyi posibnyk*. Lviv: Mahnoliia 2006; 2021. 412 s. [in Ukrainian].
27. Khyts AR. Dytiacha revmatolohiia: osoblyvosti likuvannia yuvenilnoho idiopatichnoho artrytu ta systemnoho chervonoho vovchaku u svitli suchasnykh reform okhorony zdorovia. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2020;6(140)-XI/XII:10–13. [in Ukrainian].
28. Khyts AR. Menedzhment bolovoho syndromu v osib pokhyloho viku: fokus na nesteroidni protyzapalni preparaty. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2020;6(140)-XI/XII:27–30. [in Ukrainian].
29. Bortkevych OP, Korendovych VV, Yaretska HV. Perspektyvy indyvidualizatsii likuvannia nesteroidnykh protyzapalnykh preparatamy v revmatologii. *Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy 21 storichchia»*. Tematychnyi nomer «Kardiologii, Revmatologii, Kardiokhirurhii». 2017 Kvit;2(51):66–68. [in Ukrainian].
30. Chan FK, Ching JY, Tse YK, K Lam, Grace L H Wong, Siew C Ng, et al. Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiovascular diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomized trial. *Lancet*. 2017;389:2375–82.
31. Farmakoterapiia bolii v nyzhnii chastyni spiny. *Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy 21 storichchia»*. 2021;3(496):58–59. [in Ukrainian].
32. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2009;57(8):1331–1346. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02376.x.

НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ В ЛІКУВАННІ РЕВМАТОЛОГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ З КОМОРБІДНІСТЮ

Ждан В.М., Бабаніна М.Ю., Кітура Є.М., Ткаченко М.В., Рибальченко Є.В., Савуляк Т.М.

Резюме. Результати аналізу значимості основних груп хронічних захворювань свідчать, що саме ревматологічні захворювання мають найбільший внесок у зниження працездатності, погіршення загального стану здоров'я пацієнта і збільшення кількості звернень до лікаря загальної практики. Біль є найпоширенішим симптомом у ревматологічних хворих. Найпопулярнішим інструментом анагетичної терапії в медичній практиці завдяки поєднанню ефективності, безпеки, доступності та зручності застосування є нестероїдні протизапальні препарати. Метою дослідження став пошук і аналіз даних літератури з використання нестероїдних протизапальних препаратів у ревматологічних пацієнтів із коморбідністю. Нестероїдні протизапальні препарати швидко й ефективно долають гострі больові синдроми, а в лікуванні деяких хронічних захворювань (зокрема, ревматологічних) відіграють роль не тільки симптомомодифікуючої, а й патогенетичної терапії, сповільнюють прогресування патологічного процесу. Різноманітність впливу окремих нестероїдних протизапальних препаратів на метаболізм хрящової тканини має безпосереднє відношення до клінічної практики, оскільки будь-які препарати, які пригнічують синтез протеогліканів і погіршують репарацію хондроцитів, потенційно можуть прискорювати деградацію хрящової тканини. Відповідь на лікування та токсичні ефекти значно різняться на індивідуальному рівні. Варіабельність ефективності препаратів між окремими пацієнтами може бути зумовлена низкою чинників, такими як, наприклад, механізм дії НПЗП (переважна блокада простагландинів чи інших медіаторів запалення), період напіввиведення, зв'язування з білками, а також особливості фармакодинаміки. Хоча чіткої кореляції між ефективністю НПЗП і періодом напіввиведення/концентрацією препарату в плазмі не простежують: нижчі рівні альбуміну в синовіальній рідині зумовлюють дещо менше надходження НПЗП у суглоби, однак концентрація НПЗП у порожнині суглоба може бути стабільною триваліший час. Зважаючи на наявність супутніх захворювань у ревматологічних пацієнтів, надзвичайно важливо оцінювати можливі побічні ефекти НПЗП. Найперше рекомендують оцінювати стан шлунково-кишкового тракту (ШКТ), серцево-судинної та видільної систем. Необхідно пам'ятати, що на тлі прийому препаратів іноді можуть виникати алергічні реакції, гематологічні порушення (цитопенії), неврологічні розлади тощо. Нестероїдні протизапальні препарати – важливий компонент лікування багатьох ревматичних захворювань, однак, як і для інших препаратів, для них необхідно оцінювати співвідношення користь – ризик. Застосування нестероїдних протизапальних препаратів показано всім особам із ревматологічними захворюваннями, які супроводжуються болем та пов'язані із запальним чи дегенеративним ураженням органів опорно-рухового апарату. Тривалість курсу лікування нестероїдними протизапальними препаратами необхідно визначати індивідуально. Вибір конкретного нестероїдного протизапального препарату визначає перш за все його безпеку в конкретних клінічних умовах.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, ревматологічні захворювання.

NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN THE TREATMENT OF RHEUMATOLOGICAL PATIENTS WITH COMORBIDITY

Zhdan V.M., Babanina M. Yu., Kitura Ye. M., Tkachenko M.V., Rybalchenko Ye. V., Savuliak T.M.

Abstract. The results of the analysis of the importance of the main groups of chronic diseases show that rheumatic diseases have the greatest contribution to reducing efficiency, deteriorating the general condition of the patient, and increasing the number of visits to the general practitioner. Pain is the most common symptom of rheumatological patients. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are the most popular agent of analgesic therapy in medical practice due to the combination of efficacy, safety, availability, and simplicity of use. The aim of the study was to search and analyze literature data on the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatological patients with comorbidity.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs quickly and effectively overcome acute pain syndromes and play the role of not only symptom-modifying but also pathogenetic therapy in the treatment of some chronic diseases (including rheumatological), slowing the progression of the pathological process. The variety of effects of certain nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cartilaginous tissue metabolism is directly relevant to clinical practice, as any drugs that inhibit proteoglycan synthesis and impair chondrocyte repair can potentially accelerate cartilage degradation. Responses to treatment and toxic effects vary significantly at the individual level.

Variability of efficacy between patients may be due to a number of factors, such as the mechanism of action of NSAIDs (predominant blockade of prostaglandins or other inflammatory mediators), the half-life, protein binding, and pharmacodynamic features. Although there is no strong correlation between the effectiveness of NSAIDs and the half-life/plasma concentration: lower levels of albumin in synovial fluid cause slightly fewer NSAIDs in the joints, but the concentration of NSAIDs in the joint cavity may be stable over time.

Given the presence of comorbidities in rheumatology patients, it is extremely important to evaluate the possible side effects of NSAIDs. First of all, it is recommended to assess the condition of the gastrointestinal tract and cardiovascular and excretory systems. It is important to remember that allergic reactions, hematological disorders (cytopenia), neurological disorders, etc. can occur sometimes during medication management. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are an important component of the treatment of many rheumatic diseases, however, as with other drugs, they need to assess the benefit-risk balance.

The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs is indicated for all persons with rheumatic diseases that are accompanied by pain and are associated with inflammatory or degenerative lesions of the musculoskeletal system. The duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs should be determined individually. The choice of a particular nonsteroidal anti-inflammatory drug determines primarily its safety in specific clinical conditions.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, rheumatic diseases.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Zhdan V.M.: 0000–0002–4633–5477^{AF}

Babanina M. Yu.: 0000–0002–6546–9454^{ADF}

Kitura Ye. M.: 0000–0002–2636–4596^E

Tkachenko M.V.: 0000–0002–0253–8686^C

Rybalchenko Ye. V.: 0000–0003–0154–5259^B

Savuliak T.M.: 0000–0001–9620–1605^B

Конфлікт інтересів:

Автори статті підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Бабаніна Марина Юріївна

Полтавський державний медичний університет

Адреса: Україна, 36000, м. Полтава, вул. Шевченка 23

Тел.: 0509832132

E-mail: maryna.babanina@gmail.com

A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Стаття надійшла 16.11.2021 року
Стаття прийнята до друку 02.05.2022 року