

Рішко М. В., Кедик А. В., Прилипко Л. Б., Куцин О. О.

НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ В ЛІКУВАННІ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Методичні рекомендації



Ужгород 2022

**ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
Медичний факультет
Кафедра госпітальної терапії**

**НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ
В ЛІКУВАННІ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

Методичні рекомендації

Ужгород – 2022

УДК 616-002.77:615.2

Методичні рекомендації призначені для студентів V, VI курсів медичного факультету, лікарів-інтернів та практикуючих лікарів.

УКЛАДАЧІ:

РІШКО Микола Васильович – доктор медичних наук, професор кафедри госпітальної терапії

КЕДИК Антоніна Володимирівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри госпітальної терапії

ПРИЛИПКО Любомира Богданівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри госпітальної терапії

КУЦИН Олександр Олександрович - кандидат медичних наук, доцент кафедри госпітальної терапії

Рецензенти:

Дербак М.А. – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри факультетської терапії медичного факультету

Товт-Коршинська М. І. – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри внутрішніх хвороб медичного факультету №2

Затверджено і рекомендовано до друку на засіданні кафедри госпітальної терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (протокол №1 від 30 серпня 2022 р.), засіданні методичної комісії (протокол №2022-2 від 26 вересня 2022 р.) та на Вченій раді медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (протокол №9 від 20 жовтня 2022 р.).

ЗМІСТ

Список умовних скорочень.....	4
Механізм дії нестероїдних протизапальних препаратів.....	6
Класифікація нестероїдних протизапальних препаратів.....	9
Особливості застосування деяких НПЗП у клінічній практиці.....	11
Ускладнення пов'язані з використанням НПЗП.....	14
Показання до призначення НПЗП.....	22
Протипокази до призначення НПЗП.....	23
Взаємодія НПЗП з іншими лікарськими засобами.....	24
Місце НПЗП у сучасних рекомендаціях з лікування ревматологічних захворювань.....	26
Список використаної літератури.....	28
Додатки.....	30

Список умовних скорочень

cPLA₂ – цитозольний PLA₂

IL - інтерлейкіни

LT – лейкотрієни

NYHA – Нью-Йоркська асоціація серця

Pg – простагландин

PLA₂ – фосфоліпаза A₂

SCORE – шкала систематичної оцінки коронарного

TNFi – tumour necrosis factor inhibitors

Tx – тромбоксан

АГ – артеріальна гіпертензія

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АС – анкілозуючий спондилоартрит

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

АСК – ацетилсаліцилова кислота

АТ – артеріальний тиск

БРА II – блокатори рецепторів ангіотензину II

Г і М – головний біль і мігрень

ГР – гастроінтестинальний ризик

ГК - глюкокортикоїди

ГКС – гострий коронарний синдром

ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу

Д – дисменорея

ЗАК – загальний аналіз крові

іАПФ – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту

ІМ – інфаркт міокарда

ІПП – інгібітори протонної помпи

лізо-ФАТ – лізогліцерил-фосфорилхолін

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

МАК – мембраноатакувальний комплекс

МДД – максимальна добова доза
НВК – неспецифічний виразковий коліт
НЕТЕ – гідроксиейкозатетраєнова кислота
НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати
НРЕТЕ – гідропероксиейкозатетраєнова кислота
ОА – остеоартрит
О-Р – біль та травми опорно-рухового апарату
П – подагра
ПО – післяопераційний біль
РА – ревматоїдний артрит
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронової системи
СІЗЗС – селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну
СН – серцева недостатність
ССЗ – серцево-судинні захворювання
ТІА – транзиторна ішемічна атака
ФАТ – фактор агрегації тромбоцитів
ФЕГДС - фіброезофагогастроуденоскопія
ФК – функціональний клас
ФР – фактори ризику
ХХН – хронічна хвороба нирок
ЦД – цукровий діабет
ЦНС – центральна нервова система
ЦОГ – циклоксигеназа
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

МЕХАНІЗМ ДІЇ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Медіатори запалення – це речовини, які ініціюють та регулюють запальні реакції та можуть мати клітинне (тканинні макрофаги, дендритні та тучні клітини) чи плазмове походження (синтезуються в печінці).

Медіатори запалення за походженням поділяються на:

- вазоактивні аміни (гістамін, серотонін);
- похідні ліпідів (марезини, протектини, ейкозаноїди, фактор активації тромбоцитів);
- цитокіни (TNF, IL1, IL6, IL17, IL12, інтерферон- γ) та хемокіни;
- продукти активації системи комплементу (мембраноатакувальний комплекс (МАК), C3b, C5a, C3a);
- інші медіатори запалення (продукти коагуляції, нейропептиди, кініни).

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) діють на синтез медіаторів запалення похідних ліпідів, а саме метаболітів арахідонової кислоти через пригнічення активності циклооксигенази. До медіаторів похідних арахідонової кислоти відносять *ейкозаноїди*: простагландини, резольвіни, ліпоксини, тромбоксани та лейкотрієни. Термін *простаноїди* вживається тільки щодо тромбоксанів та простагландинів. Ейкозаноїди не зберігаються у клітинах, як, наприклад, вазоактивні аміни, а синтезуються із арахідонової кислоти і негайно виділяються.

Арахідонова кислота в організмі знаходиться переважно у складі фосфоліпідів клітинної стінки більшості клітин, тому першим етапом синтезу ейкозаноїдів є звільнення арахідонату під впливом ферменту фосфоліпази A_2 (PLA₂). Є декілька підтипів PLA₂, проте одним з основних є *цитозольний тип PLA₂ (cPLA₂)*, який каталізує утворення не тільки ейкозаноїдів, але й лізогліцерил-фосфорилхолін (лізо-ФАТ), який є попередником фактора активації тромбоцитів. Активація cPLA₂ відбувається шляхом фосфорилування, яке може бути спровоковано при взаємодії тромбіну та тромбоцитів, при взаємодії ферменту системи комплементу C5a та нейтрофілів, при утворенні комплексу антиген-антитіло, при активації тучних клітин, при взаємодії брадикініну та фібробластів чи при будь-якому пошкодженні клітини [13].

Можливий також альтернативний (багатостадійний) шлях утворення арахідонату за участю фосфоліпаз C або D у поєднанні з діацилгліцерол-ліпазою. Невелика концентрація вільної арахідонової кислоти, у формі арахідонату, міститься внутрішньоклітинно.

Подальший метаболізм арахідонату відбувається кількома шляхами (див. рис.1):

- циклооксигеназний. Ферменти циклооксигеназа (ЦОГ)-1 та ЦОГ-2 поєднують арахідонат з молекулярним киснем, утворюючи проміжні нестійкі сполуки циклічні ендопероксида, які трансформуються у простаноїди;

- ліпоксигеназний. Шляхом послідовної взаємодії різних підтипів ліпоксигеназ з арахідонату утворюються різні підтипи лейкотрієнів та ліпоксинів.

Є дві основні ізоформи циклоксигенази: ЦОГ-1 та ЦОГ-2. ЦОГ-1 («структурний фермент») наявна у більшості клітинах організму і відповідає за вироблення простаноїдів, які забезпечують гомеостаз різних тканин, наприклад, вироблення простагландинів, які задіяні у цитопротекції шлунка, авторегуляції ниркового кровотоку, агрегації тромбоцитів та ініціюванні пологів. ЦОГ-2 зазвичай відсутня у клітинах більшості тканин (крім центральної нервової системи (ЦНС), у якій роль ЦОГ-2 остаточно не з'ясована, та нирок, де ЦОГ-2 ініціює утворення простаглантину для регуляції ниркового гомеостазу) та індукується запальними тригерами (наприклад, інтерлейкіном-1, фактором некрозу пухлин, епідермальним і тромбоцитарним фактором росту). Обидва ферменти (ЦОГ-1 та ЦОГ-2) стимулюють утворення простаноїдів із арахідонату; які саме і у якому співвідношенні будуть утворюватися простаноїди залежить від типу клітин (наприклад, у тромбоцитах переважає тромбоксан (Tx) A₂, у ендотелії судин – простагландин (Pg) I₂).

Протизапальна дія НПЗП обумовлена перш за все зниженням продукції судиннорозширювальних простагландинів, які посилюють запальний набряк та посилюють дію таких медіаторів як гістамін. Проте переважна більшість НПЗП не мають прямого впливу на такі важливі аспекти хронічного запального процесу, як міграція лейкоцитів, вивільнення лізосомальних ферментів та вироблення вільних кисневих радикалів, які сприяють пошкодженню тканин.

Жарознижувальна дія НПЗП реалізується за рахунок пригнічення продукції простагландинів E-типу у гіпоталамусі, які відповідають за підвищення температури та виробляються у відповідь на вивільнення макрофагами IL-1.

Знеболювальна дія НПЗП обумовлена зменшенням вироблення простагландинів, які сенсibiliзують ноцицептори до медіаторів запалення, таких як брадикінін та гістамін [3]. Простагландини, які вивільняються під час запалення або травми, знижують поріг активації натрієвих каналів на сенсорних нейронах. У центральній нервовій системі, де НПЗП і ацетаминофен мають знеболювальну дію, простагландини також відіграють важливу роль у сенсibiliзації нейронів. ЦОГ-2 конститутивно експресується в дорсальному розі спинного мозку, і її експресія збільшується під час запалення [8]. Центральне генерований PGE₂ активує нейрони спинного мозку, а також мікроглію, що сприяє появі нейропатичного болю [5]. І ЦОГ-1, і ЦОГ-2 відіграють певну роль у ноцицепції, що продемонстровано зменшенням експериментального болю у мишей з дефіцитом ЦОГ-1 або ЦОГ-2 [1]. Полегшення головного болю може бути пов'язане зі зменшенням вироблення судиннорозширювальних простагландинів, що діють на судини головного мозку [13].

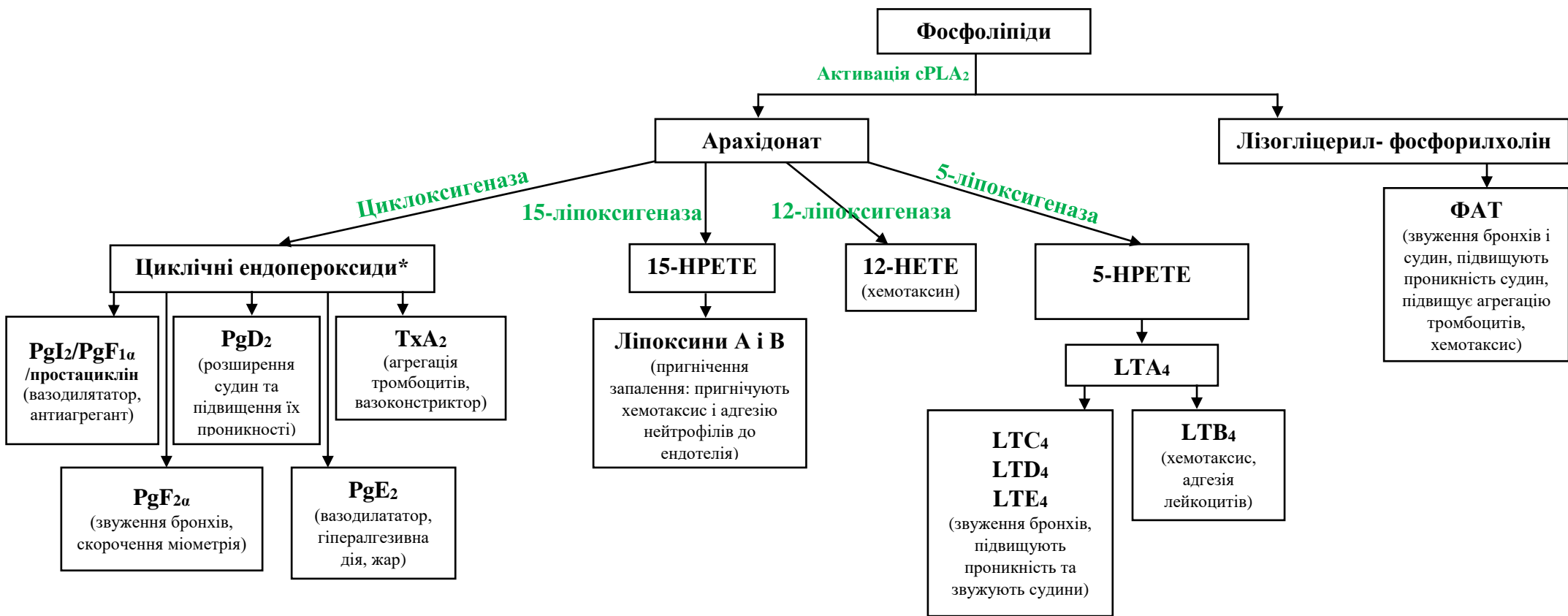


Рисунок 1 – Синтез метаболітів арахідонової кислоти та їхня роль при запаленні

Примітки: *Під впливом циклоксигеназ каталізується включення двох молекул кисню до двох ненасичених зв'язків у молекулі арахідонату, утворюючи нестійкі ендпероксиди простагландинів G₂ та H₂, які швидко тканинспецифічно перетворюються за допомогою ендпероксид-ізомерази або синтетазних ферментів у різні простаноїди, якою саме буде суміш простаноїдів буде залежати саме від типу тканини та наявності ендпероксидазних синтетаз чи ізомераз [6].

ФАТ – фактор агрегації тромбоцитів; cPLA₂ – цитозольна фосфоліпаза A₂; Pg – простагландин; TxA₂ – тромбоксан A₂; LT – лейкотрієн; НРЕТЕ – гідропероксиейкозатетраєнова кислота; НЕТЕ – гідроксиейкозатетраєнова кислота.

КЛАСИФІКАЦІЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Розрізняють неселективні, селективні та високоселективні нестероїдні протизапальні препарати. Селективність НПЗП щодо ізоформ циклооксигенази оцінюють за співвідношенням ступеня інгібування ЦОГ-1 до ЦОГ-2 (коефіцієнт селективності): якщо коефіцієнт $<1:5$, НПЗП вважається неселективним; якщо коефіцієнт від $1:5$ до $1:50$, НПЗП вважається селективним; якщо коефіцієнт селективності $>1:50$ – НПЗП вважається високоселективним [2].

Неселективні інгібітори ЦОГ-2 (у порядку зниження селективності) включають ібупрофен, фенопрофен, напроксен, ацетилсаліцилова кислота, індометацин, кетопрофен, флурбіпрофен, кеторолак. *Селективні інгібітори ЦОГ-2* (у порядку зростання селективності до ЦОГ-2): диклофенак, німесулід, мелоксикам, етодолак, целекоксиб. До *високоселективних інгібіторів ЦОГ-2* (у порядку зростання селективності до ЦОГ-2) належать: вальдекоксиб, рофекоксиб, еторикоксиб, луміракоксиб.

Таблиця 1

Порівняння деяких інгібіторів ЦОГ (адаптовано за Рангом і Дейлом) [13]

Вид	Препарат	Показання	ЦОГ-селективність*	Примітки
Пропіонати	Дексібупрофен	ОА, О-Р, Д, ГБ і М	Не перевірено	Активний енантіомер ібупрофену
	Декскетопрофен	ПО, Д, ГБ, М	Не перевірено	Ізомер кетопрофену
	Фенопрофен	РА, ОА, О-Р, ПО	Неселективний	Проліки, активується у печінці
	Фельбінак	О-Р, ОА	Не перевірено	Метаболіт фенбуфену
	Флурбіпрофен	РА, ОА, О-Р, ПО, Д, ГБ, М	Дуже селективний ЦОГ-1	-
	Ібупрофен	РА, ОА, О-Р, ПО, Д, ГБ, М	Слабо селективний ЦОГ-1	Підходить для дітей
	Кетопрофен	РА, ОА, П, О-Р, ПО, Д	Слабо селективний ЦОГ-1	Підходить для легкого перебігу захворювання
	Напроксен		Слабо селективний ЦОГ-1	Можливо безпечний для
	Тіапрофенова кислота	РА, ОА, О-Р	Не перевірено	-
Індоли та їх похідні	Ацетметацин	РА, ОА, О-Р, ПБ	Не перевірено	Ефір індометацину
	Індометацин	РА, ОА, О-Р, ПБ, П, Д	Слабо селективний ЦОГ-1	Підходить для помірної та

				тяжкої форми захворювання
	Суліндак	РА, ОА, П, О-Р	Слабо селективний ЦОГ-2	Проліки
Оксиками	Мелоксикам	РА, ОА, АС	Помірно селективний ЦОГ-2	Можливо менше шлунково-кишкових проявів
	Піроксикам	РА, ОА, АС	Слабо селективний ЦОГ-2	-
	Теноксикам	РА, ОА, О-Р	Не перевірено	-
Сульфонільні та сульфаніламідні коксиби	Целекоксиб	РА, ОА, АС	Помірно селективний ЦОГ-2	Менше шлунково-кишкових проявів
	Еторикоксиб	РА, ОА, П, АС	Дуже селективний ЦОГ-2	-
	Парекоксиб	ПО	Не перевірено	Проліки, активується у печінці
Фенілацетати	Ацеклофенак	РА, ОА, АС	Не перевірено	
	Диклофенак	РА, ОА, П, О-Р, ПО, ГБ, М	Слабко селективний ЦОГ-2	
Фенамати	Мефенамінова кислота	РА, ОА, ПО, Д	Не перевірено	Помірна активність
	Толфенамінова кислота	ГБ, М	Не перевірено	-
Різне	Кеторолак	ПО	Високо селективний ЦОГ-1	
	Набуметон	РА, ОА	Не перевірено	Проліки, активація в печінці
	Етодолак	РА, ОА	Помірно селективний ЦОГ-2	Можливо, менше шлунково-кишкових ефектів
Саліцилати	Аспірин	Лише для ССЗ	Слабко селективний ЦОГ-1	Не підходить для дітей

Примітки: АС – анкілозуючий спондилоартрит; Д – дисменорея; П – подагра; ГБ і М – головний біль і мігрень; О-Р – біль та травми опорно-рухового апарату; ОА – остеоартрит; ПО – післяопераційний біль; РА – ревматоїдний артрит; ССЗ – серцево-судинні захворювання. *Дані Британського національного формуляра 2017 та дані про селективність ЦОГ, де тестувались: Warner & Mitchell, 2004 та 2008.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

За тривалістю прийому НПЗП розрізняють короткочасне і хронічне застосування (тривалість лікування протягом 4 тижнів або більше незалежно від режиму застосування). Режимми прийому НПЗП - постійний або за вимогою.

Короткочасне застосування НПЗП чи в режимі за вимогою рекомендоване, наприклад, для купірування гострого неспецифічного болю в спині, гострого подагричного нападу, загострення остеоартриту, коли у пацієнтів наявний інтенсивний больовий синдром. При короткотерміновому застосуванні НПЗП доцільно призначати той препарат, який має виражену протизапальну та знеболювальну активність, що дозволить зменшити тривалість застосування препарату.

Найбільший знеболювальний ефект серед НПЗП мають диклофенак 150 мг та етерококсиб 60 мг (результати метааналізу проведеного W. Stam et al., метааналізу B.R. da Costa et al. 2017 р.). Значно нижчу анальгетичну активність (порівняно з диклофенаком) мають напроксен та мелоксикам, що варто враховувати при лікуванні гострого больового синдрому. «Золотим стандартом» знеболення серед НПЗП все ж вважається диклофенак, він пригнічує синтез прозапального P_gE₂ на 93% [2]. Диклофенак на 20% ефективніший, ніж рофекоксиб, мелоксикам, ібупрофен та напроксен [2].

Форми введення НПЗП: місцеві (креми, мазі), ректальні супозиторії, пероральні (п/о, таблетки, капсули), ін'єкційні (внутрішньом'язеві (в/м), внутрішньовенні (в/в)). Суттєвих відмінностей в ефективності знеболення при різних способах застосування НПЗП немає, значення має вибрана діюча речовина (Combe V. et al., 2001). Введення НПЗП ін'єкційно має перевагу у разі короткочасної терапії гострого больового синдрому високої інтенсивності, наприклад, при травмах, нирковій та біліарній кольці, хірургічних втручаннях, гострому нападі подагри і т.д. (Motov S. et al., 2017; Fraquelli M. et al., 2016).

Форми випуску, дозування та особливості застосування найпоширеніших НПЗП дивися таблицю 2 та додатки 1-12.

Таблиця 2

Особливості застосування деяких НПЗП

Препарати	Форми випуску та дозування	Особливості застосування
Неселективні ЦОГ-2 інгібітори		
Ібупрофен	Табл. 200 мг, 400 мг, 800 мг (прол.дії) Капс. 200 мг, 400 мг Суспензія для п/о заст. 100 мг/5 мл, 200 мг/5 мл Саше 600 мг	Максимальна добова доза для дорослих 1200 мг/д Форма суспензії для дітей дозування залежно від віку З обережністю слід застосовувати при проявах системного червоного вовчака та змішаного захворювання сполучної тканини через підвищений ризик виникнення асептичного менінгіту
Напроксен	Табл. 275 мг, 550 мг	Максимальна добова доза для дорослих 1375 мг/д При РА, ОА, анкілозуючому спондилоартриті рекомендована доза 550 мг 2 р/д. При гострій подагрі рекомендована початкова доза становить 825 мг, потім 275 мг кожні 8 год до усунення нападу

АСК	Табл. 75 мг, 100 мг	Використовується виключно з метою кардіопротекції
Індометацин	Табл. 25 мг,	Максимальна добова доза для дорослих 200 мг/д, при хронічному лікуванні добова доза не має перевищувати 75 мг/д Підвищує ризик вірусного менінгіту. При гострій подагрі: початкова доза 100 мг, далі 50 мг 3 р/д до зменшення болю
Кетопрофен	Табл. 100 мг, 150 мг Капс. 50, 100 мг, 150 мг, 200 мг Супозиторії 100 мг Р-н для ін'єкцій 100 мг/2 мл (в/м та в/в) Гель 2,5% Крем 5 %	Максимальна добова доза для дорослих 200 мг/д. в/в інфузії – тільки в умовах стаціонару При використанні місцевих форм необхідно захищати шкіру на яку нанесено препарат від сонця, під час лікування та протягом 2 тижнів після нього для зниження ризику фотосенсибілізації. Не використовувати кетопрофен, якщо пацієнт приймає метотрексат у дозі >15 мг/тиж. Підвищує ефективність похідних сульфонілсечовини
Ацеклофенак	Табл. 100 мг Р-н для ін'єкцій 150 мг/мл Порошок для оральної суспензії 100 мг	Максимальна добова доза для дорослих 200 мг/д. Підвищує ефективність пероральних цукрознижуючих препаратів. Підвищує ризик вірусного менінгіту.
Кеторолак	Табл. 10 мг Р-н для ін'єкцій 30 мг/мл Спрей назальний 4 мл	Максимальна добова доза для дорослих 40 мг/д. Сумарна комбінована добова доза не має перевищувати 90 мг, де 40 мг пероральна + 50 мг парентеральна Застосування препарату пацієнтам, хворим на системний червоний вовчак або захворювання сполучної тканини, може асоціюватися з підвищеним ризиком розвитку асептичного менінгіту.
Селективні ЦОГ-2 інгібітори		
Диклофенак	Табл. 50, 75 мг, 150 мг Таб.кишковорозчинна 25 мг, 50 мг Таб. прол.дії 100 мг Капс. 25, 75 мг Супозитої 50 мг, 100 мг Р-н для ін'єкцій 75 мг/3 мл Гель 1% або 5% Спрей на шкірний 40 мг/мл (50 мл) Пластир трансдермальний 1%	Максимальна добова доза пероральних форм для дорослих 150 мг/д При тривалому застосуванні диклофенаку, як і інших НПЗЗ, рекомендується проводити ЗАК. Слід ретельно спостерігати за пацієнтами з порушенням гемостазу, геморагічним діатезом або гематологічними порушеннями.
Німесулід	Табл. 100 мг Саше 100 мг/2 г Суспензія для п/о застосування 10 мг/мл	Максимальна добова доза 200 мг/д. Максимальна тривалість курсу лікування німесулідом 15 діб Рекомендується уникати одночасного застосування гепатотоксичних препаратів, а також утримуватися від вживання алкоголю. Застосування нестероїдних протизапальних засобів може маскувати підвищення температури тіла, пов'язане з фоновою бактеріальною інфекцією.
Мелоксикам	Табл. 7,5 мг, 15 мг Р-н для ін'єкцій 15 мг/1,5 мл Супозитої 15 мг	Максимальна добова доза 15 мг/д. Мелоксикам не підходить для лікування пацієнтів, які потребують полегшення гострого болю.
Лорноксикам	Табл. 4 мг, 8 мг	Рекомендована доза – 8 мг для в/в або в/м. Добова доза не повинна перевищувати 16 мг.

	Порошок для р-ну для ін'єкцій 8 мг/фл.	Основним показанням є короточасне симптоматичне лікування гострого болю легкого та помірною ступеня у дорослих
Етодолак	Табл. 400 мг, 600 мг	Рекомендована разова доза 600 мг 1р/добу — 400 мг 2 р/добу, МДД — 1000 мг; за умови тривалого курсу терапії дозу коригувати через кожні 2-3 тижні застосування; Показання для застосування: для невідкладного або тривалого лікування остеоартритів, РА, анкілозуючих спондилітів; больовий с-м різного походження.
Целекоксиб	Капс. 100 мг, 200 мг	Максимальна добова доза 400 мг/д остеоартрит: 200 мг/добу за 1-2 прийоми; РА: 100-200 мг 2 р/добу; анкілозивний спондиліт: 200 мг/добу за 1-2 прийоми, за відсутності ефекту ч/з 6 тижн. лікування варто спробувати 400 мг/добу, за відсутності ефекту ч/з 6 тижн. застосування в дозі 400 мг/добу, розглянути можливість застосування альтернативних видів лікування
Високоселективні ЦОГ-2 інгібітори		
Рофекоксиб	Табл. 25 мг, 50 мг Р-н для ін'єкцій 25 мг/ 1 мл Супозитойі 25 мг Гель 1%	Максимальна добова доза 50 мг/д При остеоартрит і РА: рекомендована початкова доза — 12,5 мг 1 р/добу, яку можна збільшити до 25 мг 1 р/добу, що є максимальною рекомендованою добою дозою, призначати курси по 4-6 тижнів.
Еторикоксиб	Табл. 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг	Максимальна добова доза 120 мг/д Рекомендована доза при ОА 30 мг/д, при РА та АС – 60-90 мг/д, гострому подагричному артриті – 120 мг/д (макс. 8 днів)

Примітки: АС – анкілозуючий спондилоартрит; РА – ревматоїдний артрит; ОА – остеоартрит; МДД – максимальна добова доза; НПЗП – нестероїдні протизапальні засоби; ЗАК – загальний аналіз крові; ЦОГ – циклооксигеназа.

УСКЛАДНЕННЯ ПОВ'ЯЗАНІ З ВИКОРИСТАННЯМ НПЗП

Небажані ефекти з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ)

НПЗП-індукована гастропатія. Усі НПЗП підвищують ризик розвитку НПЗП-індукованої гастропатії (дані міжнародного консенсусу «ICON-G» 2016 року). Проте, ступінь ризику виникнення НПЗП-гастропатії залежить від форми введення та селективності препарату. Місцеві форми НПЗП мають серйозну доказову базу щодо ефективності для симптоматичної терапії при остеоартриті та запальних захворюваннях м'яких тканин, хоча в реальній клінічній практиці вони розглядаються як метод допоміжної терапії. У 17,5% пацієнтів, які використовують місцеві форми НПЗП, розвиваються системні небажані явища, незважаючи на те, що НПЗП для місцевого застосування є більш безпечними, ніж НПЗП для перорального застосування (менше серйозних небажаних явищ з боку ШКТ).

НПЗП-гастропатія виникає внаслідок блокади ЦОГ-1 і пригнічення синтезу цитопротекторних простагландинів, що веде до зменшення захисного потенціалу слизової оболонки і як наслідок ушкодження її соляною кислотою та пепсином. Характеризується розвитком виразок (чи ерозій) шлунка чи 12-палої кишки з можливими ускладненнями у вигляді кровотечі, перфорації чи стриктури. Характерним є розвиток «німих виразок», які не викликають суб'єктивних проявів і діагностуються вже при появі ускладнень, наприклад кровотечі.

Рекомендовані методи діагностики НПЗП-гастропатії включають детальний збір анамнезу на предмет захворювань ШКТ (виразкової хвороби, шлунково-кишкових кровотеч), клінічне обстеження пацієнта, аналіз крові на рівень гемоглобіну та гематокриту (своєчасне виявлення анемії у випадку клінічно безсимптомної хронічної кровотечі). Рекомендовано також провести тестування на *H.pylori*, якщо воно не було проведено перед початком терапії НПЗП. Для підтвердження діагнозу гастропатії, якщо є обґрунтована підозра, необхідно виконати ендоскопію верхніх відділів ШКТ.

Перед призначенням НПЗП лікар має враховувати фактори ризику розвитку гастропатії у кожного пацієнта (дані міжнародного консенсусу «ICON-G» 2016 року).

Фактори ризику виникнення НПЗП-гастропатій:

1. Виразкова хвороба з ускладненнями в анамнезі;
2. Прийом двох та більше НПЗП;
3. Супутній прийом глюкокортикоїдів (ГК, у 2 рази підвищує ризик тяжких гастроінтестинальних ускладнень);
4. Супутній прийом ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у низьких дозах з метою кардіопротекції (підвищується ризик кровотеч);
5. Супутній прийом антикоагулянтів/антитромбоцитарних засобів (підвищується ризик кровотеч);
6. Супутній прийом селективних інгібіторів зворотнього захоплення серотоніну (СІЗС, підвищується ризик кровотеч ШКТ та інших небажаних явищ шляхом впливу на метаболізм НПЗП, що призводить до зростання їх рівня в крові, а також через пригнічення гемостазу);

7. Інфікованість *H. pylori* (НПЗП та інфекція *H. pylori* є не тільки незалежними факторами ризику гастропатій, вони мають синергічний вплив на розвиток пептичної виразки і кровотечі з виразки, одночасна дія цих факторів збільшує ризик у 6,13 разів);
8. Вік понад 60 років (ризик серйозних гастроінтестинальних подій підвищується у 2 рази);
9. Паління;
10. Диспепсія в анамнезі.

Високий гастроінтестинальний ризик (ГР) мають пацієнти, у яких наявний хоча б один фактор ризику з пунктів 1-6; помірний – наявність 1 або 2 факторів ризику з пунктів 7-10; низький – відсутні фактори ризику.

Вибір НПЗП для терапії обов'язково має проводитися із урахуванням гастроінтестинального ризику. Пацієнтам з високим гастроінтестинальним ризиком рекомендовано використовувати селективні/високоселективні НПЗП у комбінації з інгібіторами протонної помпи (ІПП); пацієнтам з помірним ризиком – неселективні НПЗП у комбінації з ІПП або монотерапія селективними/високоселективними НПЗП; пацієнтам, які належать до групи низького ризику можуть бути призначені будь-які НПЗП (табл. 3).

Таблиця 3

Вибір НПЗП залежно від гастроінтестинального ризику

ГР ризик	Визначення	Вибір НПЗП
Низький	Відсутні фактори ризику	Будь-які НПЗП
Помірний	Наявний хоча б один із перерахованих ФР: інфікування <i>H. pylori</i> , диспепсія в анамнезі, вік понад 60 років, куріння	Неселективні НПЗП + ІПП або монотерапія селективними/високоселективними НПЗП
Високий	Наявний хоча б один із перерахованих ФР: виразкова хвороба з ускладненнями в анамнезі, прийом 2 та більше НПЗП, супутній прийом ГК, антикоагулянтів, антиагрегантів, СІЗЗС	селективні/високоселективні НПЗП + ІПП

Примітки: ГР – гастро-інтестинальний; ГК – глюкокортикоїди; НПЗП- нестероїдні протизапальні препарати; ФР – фактор ризику; ІПП – інгібітори протонної помпи; СІЗЗС – селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну.

Профілактика НПЗП-гастропатії у пацієнтів з хронічним використанням НПЗП (рекомендації міжнародного консенсусу «ICON-G» 2016 року):

1. *Тестування на H. Pylori* – обов'язково має проводитися для пацієнтів, які проживають у регіонах зі значною поширеністю даної інфекції. У разі її

виявлення, перед початком прийому НПЗП, рекомендовано провести ерадикаційну терапію;

2. *Застосування ІПП з метою гастропротекції* (препарати вибору як для профілактики, так і для лікування НПЗП-гастропатій) протягом усього часу прийому НПЗП. Як альтернативу можна використовувати блокатори H_2 -гістамінових рецепторів або мізопростол. Усі наявні на ринку ІПП (омепразол, рабепразол, пантопразол, лансопразол, езомепразол) у відповідних дозах мають однакову ефективність щодо зниження ризику НПЗП-гастропатії. При виборі препарату слід враховувати, що ІПП краще переносяться пацієнтами, ніж блокатори H_2 -гістамінових рецепторів (протекторний ефект для шлунка доведений тільки при застосуванні подвійних доз) або мізопростол. Доведено також, що ранітидин значно поступається омепразолу у профілактиці та лікуванні виразок шлунка та 12-палої кишки на фоні прийому НПЗП. Тривала терапія ІПП може викликати деякі небажані явища, але у пацієнтів із факторами ризику НПЗП-гастропатії призначення ІПП має позитивне співвідношення «користь/ризик». Пацієнтам з високим ризиком гастропатії, які вживають НПЗП понад 30 днів, ІПП призначають у подвійних дозах; тим, які вживають НПЗП протягом нетривалого періоду (до 30 днів), призначають ІПП у звичайних дозах;
3. Вибір НПЗП для тривалої терапії має проводитися з урахуванням гастроінтестинального ризику;
4. *Припинення паління*;
5. *Уникнення комбінацій* (якщо дозволяє клінічна ситуація) НПЗП з ГК, антикоагулянтами/ антитромбоцитарними препаратами та СІЗС.

Моніторинг пацієнтів, які хронічно приймають НПЗП залежно від гастроінтестинального ризику:

- *пацієнти низького гастроінтестинального ризику* – ЗАК, аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартатамінотрансфераза (АсАТ), креатинін, контроль артеріального тиску (АТ) 1 раз на 3 місяці. При кожному візиті пацієнта оцінювати загальний стан пацієнта;

- *пацієнти помірною/високого гастроінтестинального ризику* – ЗАК, АлАТ, АсАТ, креатинін, контроль АТ 1 раз на 3 місяці; кал на приховану кров – 1 раз на 6 місяців; у пацієнтів без виразкового анамнезу фіброезофагогастродуоденоскопія (ФЕГДС) проводиться 1 р/рік, у пацієнтів з виразковим анамнезом ФЕГДС проводиться через місяць після початку прийому НПЗП, надалі кожні 6 місяців.

НПЗП-диспепсія характеризується відчуттям тяжкості, болем у епігастрії, нудотою, які виникають після прийому НПЗП. Механізм розвитку пов'язаний з контактною дією НПЗП. Дані пепарати сприяють зворотній дифузії іонів водню в слизову оболонку, що веде до зниження рН у підслизовому шарі та стимуляції больових рецепторів [14]. Крім того НПЗП здатні посилювати або послаблювати моторику ШКТ. Остаточний діагноз НПЗП-диспепсія можливо виставити тільки після проведення ФЕГДС, оскільки НПЗП-гастропатія без ускладнень супроводжується аналогічною клінічною картиною. Так при диспепсії відсутні

будь-які зміни слизової оболонки, а при гастропатії виявляють ерозії, виразки шлунка чи 12-палої кишки. Якщо у пацієнта розвивається диспепсія на фоні хронічного прийому НПЗП, рекомендовано до терапії НПЗП додавати інгібітори протонної помпи. Для лікування НПЗП-асоційованої диспепсії не рекомендовано використовувати антациди та антагоністи H₂-рецепторів, оскільки доведена перевага у лікуванні саме ППІ. Комбіноване використання неселективного НПЗП та ППІ знижує ризик диспепсії на 66%, а монотерапія селективним НПЗП знижує цей ризик лише на 12%, що слід враховувати при виборі терапії НПЗП у пацієнтів з диспепсією в анамнезі [5].

НПЗП-ентеропатія. Хронічне використання НПЗП може призводити до ерозій, виразок, перфорацій чи стриктур товстої кишки і клінічно нагадувати неспецифічний виразковий коліт (НВК). Дані препарати, особливо неселективні НПЗП, можуть провокувати загострення існуючого НВК чи хвороби Крона. Якщо на фоні хронічного прийому НПЗП виникають симптоми ентеропатії, (діарея з домішками крові, слизу, метеоризм, біль у мезо- та гіпогастрії і т.д.) таким пацієнтам необхідно проводити колоноскопію. У разі підтвердження НПЗП-ентеропатії (виключено хворобу Крона, НВК) свою ефективність довели сульфосалазин та мізопростол [14]. Інгібітори протонної помпи не впливають на ризик розвитку та перебіг НПЗП-ентеропатії.

Ураження печінки асоційоване із прийомом НПЗП. Безсимптомне підвищення трансаміназ виявляють у 1-5% хворих, які хронічно приймають НПЗП [14]. У патогенезі ураження печінки важливу роль відіграє блокада ферментних систем циклу Кребса і роз'єднання окисного фосфорилування у мітохондріях гепатоцитів (по типу синдрому Реє), утворення комплексів НПЗП-жовчні кислоти і, як наслідок, порушення екскреції жовчі, ентеропечінкова циркуляція НПЗП може призводити до некрозу гепатоцитів. Усі НПЗП в тій чи іншій мірі здатні зумовлювати порушення функції печінки. Немає істотних відмінностей щодо гепатотоксичного впливу між німесулідом, диклофенаком, ібупрофеном та іншими препаратами групи НПЗП (Traversa G. et al., 2003). Згідно даних Європейського агентства з лікарських засобів (EMA, 2012, 2015) 5 найбезпечніших для печінки НПЗП це диклофенак, целекоксиб, кетопрофен, напроксен та німесулід. Ураження печінки при тривалому прийомі НПЗП може проявлятися у вигляді холестатичної жовтяниці або фульмінантної печінкової недостатності [11].

Фактори ризику ураження печінки: жіноча стать, літній вік, патологія гепато-біліарної системи в анамнезі, супутні захворювання, які погіршують печінковий кровотік, супутній прийом препаратів, що мають гепатотоксичний вплив, генетичні дефекти ферментних систем, які впливають на біотрансформацію НПЗП.

Небажані ефекти з боку серцево-судинної системи

Усі НПЗП можуть підвищувати ризик кардіоваскулярних захворювань/ускладнень (FDA, 2005), що розцінюється як класпецифічний побічний ефект даної групи препаратів. Проте прийом НПЗП є менш вагомим

фактором ризику ССЗ, ніж інші традиційні фактори ризику (Jun-Yan Liu et al., 2010). Кардіотоксичність НПЗП відрізняється залежно від препарату, його дозування та тривалості прийому.

Максимальний ризик серцево-судинних ускладнень асоціюється з прийомом еторикоксибу, меншим (у порядку зменшення) – етодолаку, індометацину, диклофенаку, рофекоксибу, мелоксикаму, ібупрофену, целекоксибу, напроксену (за результатами метааналізу 25 популяційних досліджень, Varas-Lorenzo C. et al., 2013). Експерти FDA зазначають, що напроксен викликає найменше число серцево-судинних подій серед усіх НПЗП та його застосування не пов'язане з високою ймовірністю розвитку інфарктів, інсультів і тромбозів.

Алгоритм призначення НПЗП залежно від серцево-судинного ризику представлено на таблиці 4.

Таблиця 4

**Алгоритм призначення НПЗП залежно від серцево-судинного ризику
(адаптовано за S. Cheuk-Chun, 2020)**

Серцево-судинний ризик	Визначення	Вибір НПЗП
Дуже високий	- ішемічна судинна подія в анамнезі (перенесений інфаркт міокарда, ГКС, реваскуляризація коронарних та інших артерій, ГПМК, ТІА); - клінічно виражена ІХС; - аневризма аорти; - захворювання периферичних артерій; - СН ФК 3-4 за NYHA; - документально підтверджений атеросклероз сонних чи коронарних артерій; - наявність ускладнень ЦД 2 типу з ураженням органів-мішеней, ХХН 4-го ст. (ШКФ<30 мл/хв/1,73м ²)	Уникати хронічної терапії НПЗП*
Високий	Відмічаються такі показники: - холестерин ≥ 8 ммоль/л - ЛПНЩ > 6 ммоль/л, - артеріальний тиск $\geq 180/100$ мм рт. ст., - хронічна хвороба нирок (ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м ²); - цукровий діабет II типу без ураження органів-мішеней (за винятком молодих пацієнтів з цукровим діабетом I типу без факторів ризику); - $5 \leq \text{SCORE} < 10\%$.	Застосовувати НПЗП з обережністю, у мінімальних дозах, коротким курсом
Помірний	$1 \leq \text{SCORE} < 5\%$	Застосовувати з обережністю будь-які НПЗП
Низький	$\text{SCORE} < 1\%$	Застосовувати будь-які НПЗП

Примітки: ФК – функціональний клас; NYHA – Нью-Йоркська асоціація серця; ЦД – цукровий діабет; ХХН – хронічна хвороба нирок; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності; SCORE – шкала систематичної оцінки коронарного; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; ІМ – інфаркт міокарда; ГКС – гострий коронарний синдром; ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; ТІА – транзиторна ішемічна атака.

*навіть короточасне використання НПЗП у пацієнтів із тромботичними ускладненнями в анамнезі підвищує ризик смерті і повторних тромбозів.

Вплив на артеріальний тиск. Тривалий прийом НПЗП підвищує рівень артеріального тиску як у нормотоніків, так і у гіпертоніків (в середньому на 5 мм рт.ст., максимальний вплив на АТ спостерігається через 4 тижні постійного прийому), проте механізми такого впливу ще недостатньо вивчені.

Вважається, що гіпертензивний ефект НПЗП пов'язаний із пригніченням процесу фільтрації та посиленням реабсорбції натрію у проксимальних каналцях нефрона, інгібуванням синтезу простагландинів із вазодилатаційною активністю і, внаслідок цього, підвищення загального периферичного судинного опору [10]. Через підвищення чутливості до вазоконстрикторів судинної стінки приносних артеріол та зниження продукції вазодилаторів відбувається звуження приносних артеріол. Це веде до зниження ниркової фільтрації та до активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) сумісний прийом НПЗП та гіпотензивних препаратів призводить до погіршення контролю АТ, так як НПЗП (особливо індометацин, піроксикам, напроксен у середніх дозах та ібупрофен у високих дозах) можуть знижувати ефективність антигіпертензивних засобів (особливо діуретиків (Park and Bavyr, 2014), бета-адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) та блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) II (Mason et al., 2009)). Препаратами вибору у хворих з АГ з метою корекції АТ, які потребують тривалої терапії НПЗП, є блокатори кальцієвих каналів.

Найменший вплив на рівень АТ мають напроксен та целекоксиб, а найчастіше викликають підвищення артеріального тиску ібупрофен, еторикоксиб та рофекоксиб [9].

Пацієнтам, які потребують хронічного прийому НПЗП, незалежно від наявності АГ, рекомендовано наступний контроль (рекомендації мультидисциплінарної команди кардіологів, нефрологів, ревматологів та ендокринологів враховуючи дані дослідження PRECISION):

- вимірювати рівень АТ до початку терапії НПЗП;
- провести контроль АТ через 4 тижні після старту терапії НПЗП (раніше, якщо це необхідно) на прийомі у лікаря;
- контролювати рівень АТ вдома (ведення щоденника АТ);
- проводити самоконтроль ознак затримки рідини (зважування, контроль набряків гомілок і стоп).

Тромботичні серцево-судинні ускладнення. Патомеханізм розвитку тромботичних ускладнень на фоні застосування НПЗП до цього часу є дискусійним. Згідно однієї з теорій, селективні НПЗП знижують ЦОГ-2 залежний синтез P_gI₂ клітинами судинного ендотелію, не впливаючи на ЦОГ-1-залежний синтез TxA₂ тромбоцитами. Це може призводити до порушення балансу P_gI₂/ TxA₂ і до активації, агрегації та адгезії тромбоцитів і підвищення ризику судинного тромбозу [10].

У 2013 р. Європейське агентство з лікарських засобів наголосило на кардіотоксичності високих доз диклофенаку, які застосовувались протягом тривалого часу, особливо пацієнтами з уже існуючими факторами ризику та коморбідними станами. Тоді як нетривале застосування диклофенаку

(лікування післяопераційного болю) не викликає зростання кількості кардіоваскулярних побічних явищ (Т. J. Gan та співавт., 2016).

Пацієнти, які приймають АСК з метою кардіопротекції та потребують хронічного призначення НПЗП

Ацетилсаліцилова кислота необоротно інгібує ЦОГ-1 тромбоцитів, внаслідок чого зменшується синтез TxA_2 , який стимулює агрегацію тромбоцитів та вазоконстрикцію. Малі дози АСК (75-100 мг/д) практично не проявляють протизапального ефекту, адже майже не діють на ЦОГ-2 лейкоцитів. Блокада синтезу тромбоксану при терапії АСК зберігається протягом періоду життя тромбоцитів (7-10 днів), адже тромбоцити не здатні до ресинтезу ЦОГ-1. Більшість НПЗП є оборотними інгібіторами ЦОГ. Потрапляючи в кров, вони швидко взаємодіють з тромбоцитами, знижують їх агрегацію, пригнічуючи активність ЦОГ-1. Здатність до агрегації тромбоцитів відновлюється у міру зменшення концентрації НПЗП у крові, тому дезагрегантний ефект напряду залежить від тривалості дії препарату. При поєднаному застосуванні АСК та НПЗП, ці препарати конкурують за рецептори тромбоцита. НПЗП випереджають АСК за швидкістю впливу на тромбоцити і тимчасово пригнічують їх агрегацію, таким чином АСК не встигає взаємодіяти з тромбоцитами і надалі виводиться з крові, а активність ЦОГ-1 поступово відновлюється. Таким чином ефект від прийому аспірину нівелюється. У разі епізодичного застосування ібупрофену взаємодія з АСК не має клінічного значення, але щоб уникнути можливої взаємодії, рекомендовано приймати АСК за 2 години до прийому ібупрофену (чи іншого НПЗП, який може конкурувати з АСК), або через 8-10 годин після прийому НПЗП (залежно від періоду напіввиведення НПЗП).

Різні НПЗП значно відрізняються за своєю здатністю взаємодіяти з АСК на рівні тромбоцитарної ЦОГ-1, зокрема парацетамол, цефекоксиб, мелоксикам, кетопрофен і диклофенак у терапевтичних концентраціях взагалі не взаємодіють з АСК, тоді як напроксен, індометацин, німесулід, ібупрофен, метамізол та багато інших препаратів знижують антиагрегантний ефект АСК (Т. Hohlfeld і -співавт., 2013).

На тлі регулярного прийому (30 днів та більше) АСК у комбінації з ібупрофеном у хворих на ССЗ, на 93% підвищується ризик загальної та на 73% серцево-судинної смерті порівняно з тими, хто приймає лише АСК (за даними MacDonald і Wei, 2003).

Селективні/високоселективні ЦОГ-2 інгібітори не зменшують агрегацію тромбоцитів, оскільки майже не впливають на основний механізм синтезу тромбоксану (не інгібують ЦОГ-1).

Якщо пацієнт приймає подвійну антиагрегантну терапію, то дозу та тривалість застосування НПЗП слід мінімізувати, а для запобігання появи гастроінтестинальних кровотеч рекомендовано призначити інгібітори протонної помпи.

Серцева недостатність та НПЗП. Інгібітори ЦОГ-2 та високі дози неселективних НПЗП підвищують ризик госпіталізації з приводу серцевої

недостатності (СН) в 1,9-2,5 рази (метааналіз 600 рандомізованих клінічних досліджень, Vhala N. et al., 2013). Для хворих із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду (<40%) НПЗП протипоказані для прийому (клас рекомендацій III, рівень доказовості B), оскільки вони суттєво погіршують перебіг захворювання, підвищують ризик декомпенсації та госпіталізації. Крім того НПЗП сприяють виникненню резистентності до діуретичної терапії і можуть спричиняти погіршення функції нирок.

Для більшості НПЗП спостерігалось збільшення ризику СН при зростанні дози препарату. Індометацин, еторикоксиб та рофекоксиб підвищували ризик госпіталізації з приводу СН в 1,5 та більше разів навіть при використанні в середніх дозах, а диклофенак у низькій та середній дозах та кетопрофен практично не підвищують ризик виникнення СН (Arfe A. et al., 2016).

Вибір НПЗП залежить від індивідуальних характеристик пацієнта. Якщо немає підвищеної ймовірності розвитку серцево-судинних подій, рекомендоване - використання НПЗП зі сприятливим гастро-інтестинальним профілем.

Нефротоксичність та НПЗП

Нефротоксичні реакції на тлі терапії НПЗП трапляються рідко. На даний час, не встановлено конкретних НПЗП, які чинять більший або менший нефротоксичний вплив на функцію нирок, тому при необхідності прийому НПЗП пацієнтом із хронічною хворобою нирок немає даних про вибір того чи іншого конкретного препарату.

Рекомендації щодо використання НПЗП для запобігання їх нефротоксичному впливу (Cheuk-Chun et al., 2020):

1. Перед початком терапії НПЗП всім пацієнтам необхідно визначити швидкість клубочкової фільтрації для оцінки функції нирок;
2. Слід уникати прийому НПЗП пацієнтам із тяжкою хронічною хворобою нирок (ХХН, рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²);
3. Пацієнтам з помірною ХХН (рШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м²), які отримують іАПФ, БРА або діуретики слід уникати тривалого прийому НПЗП;
4. Провести моніторинг ниркової функції через один тиждень після початку використання НПЗП а також у разі затримки рідини та клінічних ознак погіршення функції нирок.

ПОКАЗАННЯ ДО ПРИЗНАЧЕННЯ НПЗП

Основні показання до призначення нестероїдних протизапальних препаратів:

- *гострий артрит* (реактивна артропатія, подагричний артрит) або *загострення хронічного артриту* (остеоартрит, анкілозуючий спондилоартрит, ревматоїдний артрит);
- *гострий чи хронічний біль* (післяопераційний, посттравматичний, ниркова коліка, мігрень, дисменорея, болі у нижній частині спини);
- *лихоманка*;
- *інші покази*: плеврит, перикардит, полікістоз легень, вузлова еритема.

ПРОТИПОКАЗИ ДО ПРИЗНАЧЕННЯ НПЗП

Спільні протипокази до призначення НПЗП:

- підвищена чутливість до діючої речовини;
- реакції гіперчутливості (бронхіальна астма, риніт, кропив'янка, ангіоневротичний набряк), які спостерігалися на фоні застосування того чи іншого НПЗП;
- шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, пов'язана із застосуванням НПЗП в анамнезі;
- виразкова хвороба шлунка/кровотеча в активній формі або рецидиви в анамнезі (2 і більше чітких епізоди загострення виразкової хвороби або кровотечі);
- порушення кровотворення або згортання крові;
- тяжке зневоднення (при тривалому блюванні, діареї);
- активне запальне захворювання кишечника (хвороба Крона, НВК та інші);
- тяжка серцева, ниркова, печінкова недостатності.

Для окремих препаратів відзначені інші протипоказання для їх призначення. Наприклад, застосування індометацину, крім вказаних вище, протипоказане для осіб із тяжкою коарктацією аорти, тяжким ступенем тетради Фалло, атрезією легеневої артерії, порушенням кольорового зору, хворобами зорового нерва, зниженням слуху, патологією вестибулярного апарату, дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Додатковими протипоказами до кеторолаку є дегідратація та гіповолемія, для зменшення болю після аорто-коронарного шунтування.

Целекоксиб не рекомендовано призначати хворим із гіперчутливістю до сульфаніламідів та для зменшення болю після аорто-коронарного шунтування.

ВЗАЄМОДІЯ НПЗП З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Літій. За умов одночасного застосування НПЗП можуть підвищити концентрацію літію у плазмі крові, тому рекомендовано монітувати рівень літію у сироватці крові.

Діуретики та антигіпертензивні засоби. Супутнє застосування НПЗП з діуретиками та антигіпертензивними засобами (наприклад, β -блокаторами, іАПФ) може призвести до зниження їх антигіпертензивного ефекту шляхом інгібування синтезу судинорозширювальних простагландинів. Тому, подібну комбінацію слід застосовувати з обережністю, а пацієнти, особливо літнього віку, повинні перебувати під ретельним наглядом щодо артеріального тиску. Пацієнти мають випивати достатню кількість рідини, рекомендується також моніторинг ниркової функції після початку супутньої терапії та після неї, через збільшення ризику нефротоксичності.

Препарати, що спричиняють гіперкаліємію. Супутнє лікування калійзберігаючими діуретиками, циклоспорином, такролімусом або триметопримом може бути пов'язане зі збільшенням рівня калію у сироватці крові, тому контроль стану пацієнтів слід проводити частіше.

Антикоагулянти та антитромботичні засоби. Супутнє застосування підвищує ризик кровотечі, тому рекомендований ретельний моніторинг стану таких пацієнтів.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну. Супутнє застосування НПЗП та СІЗЗС збільшує ризик шлунково-кишкових кровотеч.

Антидіабетичні препарати. Клінічні дослідження показали, що диклофенак можна застосовувати разом з пероральними антидіабетичними засобами, при цьому терапевтичний ефект не змінюється. Проте є деякі повідомлення про розвиток у таких випадках як гіпоглікемії, так і гіперглікемії, що зумовлювало необхідність зміни дози антидіабетичних засобів під час застосування НПЗП. З цієї причини рекомендовано під час комбінованої терапії контролювати рівень глюкози в крові.

Метотрексат. НПЗП можуть пригнічувати кліренс метотрексату в ниркових каналцях, що призводить до підвищення плазмової концентрації метотрексату. Слід дотримуватись обережності при призначенні НПЗП, менш ніж за 24 години до застосування метотрексату, оскільки це може посилювати його токсичну дію.

Циклоспорин. Вплив НПЗП на синтез простагландинів у нирках може посилювати нефротоксичність циклоспорину, у зв'язку з цим НПЗП слід застосовувати у нижчих дозах, ніж для пацієнтів, які не застосовують циклоспорин.

Такролімус. При застосуванні НПЗП з такролімусом підвищується ризик нефротоксичності, що може відбуватися через ниркові антипростагландинові ефекти НПЗП та інгібітору кальциневрину.

Антибактеріальні фторхінолони. Можливий розвиток судом у пацієнтів, які одночасно застосовували похідні хінолону та НПЗП, незалежно від наявності або відсутності епілепсії чи судом в анамнезі.

Холестипол та холестирамін. Ці препарати можуть спричинити затримку або зменшення всмоктування пероральних НПЗП. Таким чином, рекомендується застосовувати НПЗП принаймні за 1 годину до або через 4–6 годин після застосування холестиполу/холестираміну.

Серцеві глікозиди. Одночасне застосування серцевих глікозидів і НПЗП пацієнтам може посилити серцеву недостатність, зменшити ШКФ і підвищити рівні глікозидів у плазмі крові.

Міфепристон. НПЗП не слід застосовувати протягом 8–12 днів після застосування міфепристону, оскільки НПЗП можуть зменшити ефект міфепристону.

Інгібітори чи індуктори CYP2C9. Необхідна обережність при сумісному призначенні НПЗП з інгібіторами/індукторами CYP2C9. Це може призвести до значного збільшення максимальних концентрацій у плазмі крові та експозиції НПЗП.

РОЛЬ НПЗП У ЛІКУВАННІ РЕВМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

НПЗП використовують у ревматології для лікування системних захворювань сполучної тканини, що супроводжуються больовим синдромом опорно-рухового апарату, вони чинять переважно симптоматичний ефект, зменшуючи біль, хоча віддалені наслідки їх застосування та можливий структурно-модифікувальний ефект потребують подальшого вивчення.

НПЗП у лікуванні СЧВ. Пацієнтам із системним червоним вовчаком (СЧВ) для лікування м'язово-кісткових проявів, лихоманки й помірно вираженого серозиту рекомендоване застосування НПЗП у стандартних терапевтичних дозах впродовж найкоротшого часу і тільки для хворих із низьким ступенем імовірності розвитку побічних ефектів [12].

НПЗП у лікуванні подагри. Препаратами для усунення подагричної атаки є колхіцин, НПЗП, глюкокортикоїди, які у важких випадках можна приймати сумісно. Ці медикаменти є найдієвішими при ранньому використанні (найдоцільніше у перші 24 год від початку нападу). Основний критерій вибору терапії – це вираженість больового синдрому, яка оцінюється за ВАШ. Якщо біль слабкий і помірний, рекомендовано починати лікування з монотерапії. Якщо біль перевищує 6 балів, то потрібно стартувати з комбінованої терапії. При цьому можливе поєднання будь-яких препаратів між собою, наприклад: колхіцин можна поєднувати з НПЗП, з ГК; ГК пероральні і внутрішньосуглобові; ГК і НПЗП тощо.

НПЗП у лікуванні остеоартриту. Загальною тенденцією міжнародних настанов (ESCEO, OARSI та ACR) є відмова від парацетамолу (ацетамінофену) як препарату першої лінії при ОА через низьку ефективність та високий ризик побічної дії. ESCEO рекомендує використання парацетамолу у дозі до 3 г/добу, лише для короткочасного знеболення «за вимогою» на тлі постійного прийому симптоматичних засобів уповільненої дії на початковому етапі лікування ОА колінного суглоба. ACR зазначає, що парацетамол можна розглядати для нетривалого та епізодичного використання у дозі до 3 г/добу в пацієнтів з ОА, які мають непереносимість або протипоказання до нестероїдних протизапальних засобів. OARSI не підтримує призначення парацетамолу при ОА. Топічні НПЗП (гелі, мазі) можуть бути додані в схему лікування на початковому етапі, якщо у пацієнта зберігаються симптоми після початку терапії SYSADOA та ургентна анальгезія парацетамолом не забезпечує достатнього знеболення. За ефективністю знеболення топічні НПЗП не поступаються пероральним і при цьому асоціюються з нижчим ризиком системних побічних ефектів (Lin J. et al., 2004; Chou R. et al., 2018). Топічні НПЗП, як правило, призначаються до початку прийому оральних НПЗП. Вони також рекомендовані особам старше 75 років, особам із підвищеним ризиком побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи та нирок. Топічні НПЗП рекомендовані до застосування ESCEO, OARSI та ACR. Доведено, що селективні ЦОГ-2 інгібітори і неселективні НПЗП мають однаковий знеболюючий ефект при ОА [2]. Пероральні НПЗП призначають лише за умов урахування факторів ризику конкретного пацієнта. ESCEO та ACR рекомендують використовувати НПЗП в мінімальній ефективній дозі протягом короткого часу, для тривалого прийому

вони не бажані. Робоча група ESCEO рекомендує віддавати перевагу целекоксибу (200 мг/добу) [7].

НПЗП у лікуванні анкілозуючого спондиліту. НПЗП, особливо селективні інгібітори циклооксигенази 2, є препаратами першої лінії для пацієнтів з активним АС. У порівнянні з лікуванням на вимогу, безперервне лікування НПЗП не показало жодних переваг у будь-якому клінічному аспекті, тоді як артеріальна гіпертензія і депресія частіше зустрічається серед осіб, які проходять безперервне лікування НПЗП [6]. Однак слід рекомендувати безперервне застосування, якщо симптоми повторюються після припинення або зменшення дози НПЗП. У дорослих з активним АС рекомендовано використовувати принаймні два види НПЗП, кожен з яких призначається протягом мінімум 2 тижнів у максимально переносимих дозах, якщо немає протипоказань [5]. Лікування НПЗП слід вибрати на основі анамнезу застосування НПЗП пацієнтом, супутніх захворювань та факторів ризику побічних ефектів. Хороша відповідь на НПЗП включає зменшення інтенсивності запального болю в спині та покращення функціональної активності. Недостатня відповідь на терапію НПЗП – це збереження активності захворювання, незважаючи на прийом двох різних НПЗП у максимальній протизапальній дозі та тривалості (принаймні два тижні для кожного) [4].

Список використаної літератури

1. Ballou L.R. Nociception in cyclooxygenase isozyme-deficient mice / L. R. Ballou, R. M. Botting, S. Goorha // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2000. - № 15. – С. 10272-10276. doi: 10.1073/pnas.180319297.
2. Fernández-Codina A. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts / A. Fernández-Codina, K. M. Walker, J. E. Pope // *Arthritis & Rheumatology*. – 2018. – Vol. 70 (11). – P. 1820-1828. doi: 10.1002/art.40560
3. Ito S. Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their interactions with novel neuropeptides nociceptin and nocistatin / Ito S., Okuda-Ashit aka E, Minami T. // *Neurosci Res*. – 2001. – № 15. – С. 299–332. doi: 10.1016/S0168-0102(01)00289-9.
4. Kubiak E. N. Orthopaedic management of ankylosing spondylitis / E. N. Kubiak, R. Moskovich, T. J. Errico & P. E. Di Cesare // *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. – 2005. – Vol. 13. – P. 267-278. doi: 10.5435/00124635-200507000-00006
5. Kunori S. A novel role of prostaglandin E2 in neuropathic pain: blockade of microglial migration in the spinal cord / S. Kunori, S. Matsumura, E. Okuda-Ashtaka, T. Katano, L. P. Audoly // *Glia*. – 2011. – № 15. – С. 208-218. doi: 10.1002/glia.21090.
6. Sharon L. Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee / L. Sharon, S. L. Kolasinski, T. Neogi et al. // *Arthritis care & Research*. – 2020. – Vol. 72 (2). – P. 149-162. doi: 10.1002/acr.24131
7. Vina E. R. Epidemiology of Osteoarthritis: Literature Update / E. R. Vina, C. K. Kwok // *Current Opinion in Rheumatology*. – 2018. – Vol. 30 (2) . – P. 160-167. doi: 10.1097/BOR.0000000000000479
8. Yaksh T. L. The acute antihyperalgesic action of nonsteroidal, anti-inflammatory drugs and release of spinal prostglandin E2 is mediated by inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1 / T. L. Yaksh, D. M. Dirig, C. M. Conway, C. Svensson, Z. D. Luo, P. C. Isakson // *J Neurosci*. – 2001. – № 15. – С. 5847-5853.
9. Єгудіна Є. Д. Нестероїдні протизапальні препарати: докази ефективності, факти, міфи / Є. Д. Єгудіна // *Неврологія аспекти лікування*. – 2021. – № 3. – С. 20-21.
10. Коваленко В. М. Національний підручник з ревматології / В. М. Коваленко, Н. М. Шуба. – К.: МОРІОН, 2013. – 671 с.
11. Лук'янчук Є. Гастроінтестинальна безпека при застосуванні НПЗП у клінічній практиці / Є. Лук'янчук // *Український ревматологічний журнал*. – 2021. – № 1 (83) – С. 49-53.
12. Проценко Г. О. Системний червоний вовчак: стан проблеми в Україні та світі / Г. О. Проценко, В. В. Дубас // *Український ревматологічний журнал*. – 2020. – № 82 – (4). Режим доступу: <https://www.rheumatology.kiev.ua/article/15749/sistemnij-chervonij-vovchak-stan-problemi-v-ukra%D1%97ni-ta-sviti>

- 13.Ріттер Д. Фармакологія за Рангом і Дейлом. Том 1. Переклад 9-го англійського видання / Д. Ріттер. – К.: Медицина, 2021 – 409 с.
- 14.Шуба Н. М. НПВП-риски и выбор безопасной терапии / Н. М. Шуба, Т. Д. Воронова, Ю. О. Кокунов // Український ревматологічний журнал. – 2018. – № 1 (71) – С. 16-22.

ДОДАТКИ

Відсканувавши нижчеподані QR-коди, ви отримаєте посилання на сайти для детального ознайомлення з інформацією щодо застосування НПЗП, які найчастіше використовуються у клінічній практиці.

Додаток 1. Ібупрофен



Додаток 2. Напроксен



Додаток 3. Індометацин



Додаток 4. Кетопрофен



Додаток 5. Ацеклофенак



Додаток 6. Кеторолак



Додаток 7. Диклофенак



Додаток 8. Німесулід



Додаток 9. Мелоксикам



Додаток 10. Етодолак



Додаток 11. Целекоксиб



Додаток 12. Рофекоксиб

