DOI: 10.26693/jmbs03.05.221
УДК 615.276-065-053

Златкіна В. В., Ринденко Т. С.

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ НЕСПРИЯТЛИВИХ ЕФЕКТІВ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Харківський національний медичний університет, Україна

vira.shkolnik@gmail.com

Мета даного обзору полягає в висвітленні особливостей використання нестероїдних протизапальних препаратів у дітей різних вікових груп, вагітних жінок, у різні триместри вагітності, а також літніх пацієнтів, на тлі порушень з боку серцево-судинної системи, захворювань нирок, щодо мінімізації та запобігання виникнення тяжких побічних наслідків при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів, з урахуванням фармакодинамічних властивостей групи, а також пошук альтернативних способів покращення безпеки. Це велика група різних за хімічною структурою препаратів, об'єднаних загальним механізмом фармакологічної дії: блокадою ферменту циклооксигенази (ЦОГ) і зниженням синтезу простагландинів в вогнищі запалення або пошкодження тканини. Фармакодинамічні особливості групи нестероїдних протизапальних препаратів надані в аспекті різниць згідно з механізмом дії (інгібування ЦОГ-1, ЦОГ-2). Несприятливі ефекти при призначенні інгібіторів ЦОГ багато в чому обумовлені збільшенням синтезу лейкотрієнів, так як в цьому випадку починає переважати синтез продуктів ліпоксигеназного шляху перетворення арахідонової кислоти. Роз'яснюються причини виникнення найбільш частих побічних явищ, як гастро-інтестинальні порушення, виникнення ускладнень з боку серцево-судинної системи, таких як інфаркти міокарда, ішемічні інсульти та інші. Детально розібрані причини небажаних побічних явищ нестероїдних протизапальних препаратів у групі дітей, особливості періоду новонародженості, та більш старшого віку. Вказані препарати та їх режим дозування, що є найбільш безпечними для цього вікового періоду. Також, надається глибокий аналіз застосування нестероїдних протизапальних препаратів протягом різних триместрів вагітності, найбільш вірогідні побічні явища, та основні правила лікування цією групою препаратів. Окрім цього, в статті надаються дані щодо особливостей застосування нестероїдних протизапальних препаратів у хворих похилого віку, враховуючи супутні захворювання та основні показники функціювання організму, що можуть впливати на фармакокінетику та фармакодинаміку лікарських препаратів, такі як швидкість клубочкової фільтрації та інші. Враховуючи дані, що отримані науковцями всього світу, аналізуючи результати рандомізованих клінічних випробувань, провідними вченими були виведені основні положення щодо профілактики ускладнень, пов'язаних із прийомом нестероїдних протизапальних препаратів, та опубліковані в 2015 році в якості клінічних рекомендацій «Раціональне застосування нестероїдних протизапальних препаратів в клінічній практиці», які слід взяти до уваги кожному лікарю, що призначає препарати цієї групи у своїй клінічній практиці. Показано, що використання нестероїдних протизапальних препаратів у дітей та у жінок протягом вагітності слід проводити дуже ретельно зваживши всі можливі наслідки, не перевищуючи режимів дозування, і тільки ті препарати, що дозволені в тій чи іншій віковій групі, або триместрі вагітності, та максимально коротким терміном. Застосування нестероїдних протизапальних препаратів у низьких терапевтичних дозах є майже безпечним для дорослих пацієнтів, в яких немає ниркових та серцево-судинних захворювань. Існує необхідність проведення моніторингу пацієнтів, що приймають нестероїдні протизапальні препарати, що мають супутні захворювання шлунково-кишкового тракту, нирок, серця, та призначення препаратів, що захищають слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, згідно з існуючими клінічними рекомендаціями. Слід впроваджувати проведення фармакогенетичного аналізу для вдосконалення догляду за пацієнтами, що отримують нестероїдні протизапальні препарати з метою уникнення серйозних побічних ефектів, таких як ниркові, серцево-судинні та шлунково-кишкові наслідки.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, побічні явища, вагітні жінки, діти, особи похилого віку, циклооксигеназа.

Історична довідка. Історія нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) сягає своїм корінням

в досить глибоку старовину і пов'язана з такою добре відомою рослиною, як верба. Практично у всіх місцях, де росте верба, народна медицина використовувала кору цього дерева (у вигляді порошку, настоїв, відварів і т.п.) для надання допомоги при підвищенні температури тіла. У 1829 р. саме з кори верби французький хімік Анрі Леру отримав речовину, названу ним Саліцин (лат. Salix - верба). Згодом саліцин став основою для створення саліцилата натрію, який з 1875 р. активно використовувався в якості знеболюючого і жарознижуючого засобу. Пройшла ще чверть століття, і в 1899 р. співробітник фірми «Байєр», німецький хімік Фелікс Хоффман, синтезував ацетилсаліцилову кислоту, яка була запатентована під назвою «аспірин» у 1900 р., тобто аспірин, по суті, і став першим НПЗП [2]. З цього періоду і починається зацікавленість вченими цією групою препаратів, вже багато відомо, але новітні дані, що отримують завдяки науково-технічному прогресу сьогодні, є не менше інтересними.

Визначення поняття. НПЗП – група лікарських засобів, що мають знеболювальні, жарознижувальні й протизапальні ефекти. Використання в назві терміна «нестероїдні» підкреслює їх відмінність від глюкокортикоїдів, які мають не тільки протизапальний ефект, а й інші, часом небажані, властивості стероїдів [8]. Це велика група різних за хімічною структурою препаратів, об'єднаних загальним механізмом фармакологічної дії: блокадою ферменту циклооксигенази (ЦОГ) і зниженням синтезу простагландинів (ПГ) в вогнищі запалення або пошкодження тканини [13].

Фармакодинамічні особливості групи. ЦОГ – фермент, відомий (відповідно до класифікації Міжнародної спілки біохімії і молекулярної біології) як простагландин- ендопероксід-синтаза, що відповідальна за синтез простаноїдів, включаючи тромбоксан і ПГ. В даний час визнано існування 3 ізоформ ферменту – ЦОГ-1, ЦОГ-2, ЦОГ-3, які незначно відрізняються за молекулярною масою. ЦОГ каталізують реакцію перетворення арахідонової кислоти в простагландин H_2 ($ПГ_{H2}$), попередник інших ПГ, простацикліну і тромбоксану A_2 [14]. Подібно до інших ферментів з групи ЦОГ, існує ЦОГ-3, яка теж бере участь в синтезі ПГ і відіграє роль в розвитку болю і лихоманки, але на відміну від ЦОГ-1 і ЦОГ-2, ЦОГ-3 не приймає участі в розвитку запалення. Активність ЦОГ-3 відзначено зниження парацетамолом, який має слабкий вплив на ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Але, варто зауважити, що ЦОГ-3 виявлений в тканинах експериментальних тварин, та існування даної ізоформи ЦОГ в організмі людини потребує доведення, як і вимагає подальшого вивчення і докази пов'язані з пригніченням ЦОГ-3 механізм дії парацетамола, а саме пригнічення ЦОГ. Деякі автори відносять ЦОГ-3 до ЦОГ-1, називаючи її ЦОГ-1b [18].

ЦОГ-1 здійснює свої функції безперервно і інгібується НПЗП, що обумовлює розвиток значної кількості несприятливих ефектів: бронхоспазму, ульцерогенеза, появи болю в вухах, затримки води в організмі. ЦОГ-2 є індуцібельним ферментом, швидкість синтезу якого змінюється в залежності від умов існування організму, а регуляція здійснюється на генетичному рівні під дією індукторів, в ролі яких виступають відповідні субстрати і метаболіти, тобто починає функціонувати при певних ситуаціях, наприклад, при запаленні. ЦОГ-2 експресується макрофагами, синовіоцитами, фібробластами, гладкою мускулатурою судин, хондроцитами і ендотеліальними клітинами після індукування їх цитокінами або факторами росту. Пригнічення ЦОГ-2 розглядається як один з основних механізмів протизапальної активності НПЗП, так як при селективному інгібуванні даної ЦОГ-2 можна значно зменшити кількість побічних ефектів, супутніх інгібуванню ЦОГ-1[18].

Викладене вище уявлення про роль обох ізоформ ЦОГ в фізіології і патогенезі запалення є найбільш поширеним. Показано, що в головному мозку, нирках і кістковій тканини ЦОГ-2 продукується безперервно, тобто в цих органах вона представляє конститутивний фермент, а при патології включається індукована робота ферменту. Передбачається, що ЦОГ-2 є також конститутивною для органів жіночої репродуктивної системи. В даний час, вже є досить велика кількість нових наукових даних, які б свідчили про те, що в механізмах запалення приймають участь обидві ізоформи ЦОГ.

Початок запального процесу нерідко ініціюється ефектами ЦОГ-1, при цьому ефекти індукції ЦОГ-2 вступають в силу через кілька годин після реалізації ефектів ЦОГ-1. Тому, і інгібітори ЦОГ-1, і інгібітори ЦОГ-2 виявляють чітку протизапальну дію. Основна ж роль в механізмах запалення належить ЦОГ-2. Зокрема, продукція прозапальних $ПГ_{E2}$ на 25% зумовлена роботою ЦОГ-1 і на 75% – активацією ЦОГ-2 [14].

Несприятливі ефекти при призначенні інгібіторів ЦОГ багато в чому обумовлені збільшенням синтезу лейкотрієнів, так як в цьому випадку починає переважати синтез продуктів ліпоксигеназного шляху перетворення арахідонової кислоти. Лейкотрієни являють собою сімейство медіаторів запалення, які продукуються лейкоцитами з арахідонової і ейкозапентаеновой жирних кислот. Вони опосередковують хемотаксис нейтрофілів, ексудацію плазми, бронхоконстрикторні і вазоконстрикторні реакції, підвищення тонуса гладких м'язів шлунково-

кишкового тракту. Тому, розвиток аспіринової астми, як раз, обумовлено гіперпродукцією лейкотрієнів. Інші несприятливі ефекти і ускладнення обумовлені дефіцитом самих ПГ, що беруть участь в регуляції судинного тонусу, згортанні крові, підтримці прохідності бронхів, ниркового кровотоку, водно-сольового обміну, захисту слизової шлунково-кишкового тракту та інших фізіологічних процесах.

Згідно зі статистичними даними найчастішими є гастроентерологічні побічні реакції, які розвиваються у 34-46 % пацієнтів, що приймають неселективні НПЗП. Додамо, що у 15 % пацієнтів ці препарати призводять до тяжких, небезпечних для життя ускладнень - таких, як перфорації, виразки і кровотечі. Подразнююча дія на шлунково-кишковий тракт - одна із основних негативних властивостей всіх НПЗП (10-35 % всіх побічних ефектів) [18]. Оскільки НПЗП – ліпофільні речовини і проникають через гематоенцефалічний бар'єр, більшість з них здатна викликати побічні ефекти з боку ЦНС, які за частотою займають друге місце після гастропатії. Також для НПЗП характерна нефротоксичність, гепатотоксичнсть. До рідко виникаючих побічних ефектів НПЗП відносяться: лихоманка, вовчаковий синдром, васкуліт, перикардит, міокардит, апластична анемія, ізольована еритроцитарна аплазія, тромбоцитопенія, нейтропенія, гемолітична анемія, стоматит, шкірні реакції (фоточутливість, поліморфна еритема, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз) [4, 19, 28].

Пошук нових можливостей попередження розвитку НПВП індукованих побічних явищ надзвичайно актуальним завданням сьогодення. Так, проведення фармакогенетичного дослідження дозволяє прогнозувати фармакологічну відповідь на лікарський засіб, тобто, підвищити ефективність і безпеку його застосування, тому виявлення відповідного алельного варіанту у хворого вимагатиме корекції терапії (доза, кратність введення, шлях введення, заміна препарату і т.д.). Генетичний поліморфізм може призводити до синтезу ферментів зі зміненою активністю, що, в свою чергу, може бути причиною зміни швидкості біотрансформації (уповільнення або прискорення) препарату. Відомо, що ген CYP2C9 бере участь в метаболізмі багатьох НПЗП, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, деякі препарати цієї групи метаболізуються ще й за участю генів CYP2C8 (ібупрофен) і CYP3A4 (целекоксиб і мелоксикам) [27, 29]. За літературними даними у носіїв алельних варіантів CYP2C9*2 і CYP2C9*3 синтезується фермент зі зниженою активністю, відзначається підвищення концентрації НПЗП в плазмі крові, в зв'язку з чим підвищується ризик виникнення небажаних побічних ефектів. В якості альтернативного варіанту можна розглядати призначення НПЗП, біотрансформація яких здійснювалася б не тільки ферментами, кодованими CYP2C9, а й іншими [29].

Особливу увагу, при призначенні НПЗП, слід приділити пацієнтам різних вікових груп, а саме дітям та особам похилого віку, тому що вони завдяки фізіологічним особливостям є найбільш уразливими відносно негативних побічних дій.

Тому, мета даного обзору полягає в висвітленні особливостей використання НПЗП у дітей різних вікових груп, вагітних жінок, у різні триместри вагітності, а також літніх пацієнтів, на тлі порушень з боку серцево-судинної системи, захворювань нирок, відносно мінімізації та запобігання виникнення тяжких побічних наслідків при застосуванні НПЗП, з урахуванням фармакодинамічних властивостей групи, а також пошук альтернативних способів покращення безпеки.

Особливості застосування НПЗП у дітей. Так, новонароджені дуже вразливі до помилок лікування через поліпрагмазію, відсутність доказів щодо застосування цих фармакологічних препаратів та відсутність специфічних для новонароджених ліків. Коли призначають ліки, загальна мета полягає в досягненні конкретних цільових ефектів (наприклад, аналгезуючого, жарознижуючого) переважно без диспропорційних побічних ефектів (наприклад, токсичність ліків і т.п.). Неонатальна клінічна фармакологія спрямована на прогнозування та оцінку побічних ефектів на рівні популяції або, переважно, у окремого немовляти. Як швидкість росту, так і збільшення маси тіла (збільшення на 50 % в перші 6 тижнів) відображають динаміку швидко розвиваючої біологічної системи. Ця мінливість, пов'язана з дозріванням, додатково ускладнюється заважаючими характеристиками хвороби (наприклад, ниркова недостатність, сепсис, вповільнене зростання) або лікувальними процедурами, що теж може вплинути на фармакокінетику. Крім того, дозрівання (наприклад, рецепторна експресія, рецепторна активність, клітинний метаболізм, активність ферментів) взаємопов'язані зі зростом. Деякі тканини можуть бути більш чутливими до конкретних сполук в ранньому віці, незалежно від даної концентрації або впливу, тоді як інші будуть менш чутливими. Це вплине на популяційну фармакодинаміку. Насправді найбільш важливим фактором у новонароджених є їх швидке розвинення фізіології. Деякі з цих несприятливих реакцій можуть бути пояснені фармакокінетикою розвитку (наприклад, конкурентне зв'язування альбуміну з білірубіном, недостатня здатність алкогольної дегідрогенази), в той час, як інші ставляться до фармакодинаміки розвитку (наприклад, токсичність кисню на сітківці і альвеолярних мікросудинних

структурах, апоптоз нейронів після впливу дексаметазону). Очевидно, що якщо розуміти механізми, пов'язані з токсичністю лікарського засобу, можна звести до мінімуму токсичність препарату в майбутньому [4].

Всесвітня Організація Охорони Здоров'я (ВООЗ) офіційно визнає тільки ібупрофен і парацетамол в якості НПЗП, які повністю відповідають критеріям безпеки і ефективності в педіатричній практиці і рекомендує їх застосування у дітей [23]. Так, E. R. Southey і співавт. (2009) представили дані систематичного огляду і метааналізу клінічної безпеки і переносимості ібупрофену в порівнянні з парацетамолом при лікуванні больового синдрому і лихоманки в педіатричній практиці, який згодом був опублікований в українському журналі «Клінічні дослідження» [25]. У цій роботі автори з Великобританії, які проаналізували дані Medline, EMBASE, Бібліотеки Cochrane і інших електронних джерел літератури, підкреслюють безпеку ібупрофену (переносимість цього НПЗП була порівнянна з плацебо) [25]. У дитячому віці ібупрофен призначається з розрахунку 5-10 мг / кг маси тіла 3-4 рази на добу. Пропонується наступна схема дозування ібупрофену у формі супозиторіїв по 60 мг (в залежності від віку): 3-9 місяців – по 1 супозиторії 3 рази на добу (маса тіла 5,5-8,0 кг), 9-24 місяці – по 1 супозиторії 4 рази на добу (маса тіла 8,0-12,5 кг). Максимальна доза препарата не повинна перевищувати 30 мг / кг / добу.

Тому, слід зазначити, що у педіатричній практиці використання таких НПЗП, як метамізол натрію, ацетилсаліцилова кислота і німесулід, істотно обмежено у зв'язку з високим ризиком виникнення побічних ефектів і небажаних явищ [26]. У зв'язку з цим, для дитячого віку найбільш актуальними (ефективними і безпечними) антипіретиками / анальгетиками визнано ібупрофен і парацетамол [23]. На жаль, обидва препарати мають вікові обмеження до застосування (ібупрофен - до 3-місячного віку, парацетамол - до закінчення періоду новонародженості) [24].

Застосування НПЗП в період вагітності. Група НПЗП є одними з найбільш часто використовуваних ліків під час вагітності у багатьох країнах світу, найбільше це фіксується в першому триместрі вагітності. Наприклад, 23 % жінок у США згадують про використання одного з цих препаратів у першому триместрі вагітності, відповідно до Національного дослідження запобігання вродженим вадам розвитку – багатоцентрового аналізу випадків природжених аномалій у США, який показав, що НПЗП можуть бути пов'язані із ризиком природжених вад, причому, найчастіше (у 98 % випадків) вагітні приймали аспірин, ібупрофен або напроксен. [12]. Найбільш частими були порушення, що включали до себе зменшення кінцівок, зміни структури амніотичної стінки, дефекти очей, порожнини рота, стеноз клапана легеневої артерії та дефекти нервової трубки. Конкретні асоціації варіювалися за типом ліків. [1]. Можливо, деякі результати досліджень можуть бути пов'язані з випадковістю, і для вивчення цієї проблеми необхідно провести більше досліджень.

Однак, враховуючи частоту використання цих препаратів у вагітних жінок у першому триместрі вагітності, це дослідження показує, що слід бути дуже обережними при застосуванні НПЗП, і якщо можливо, уникати або обмежувати призначення цих препаратів на ранній та пізній стадії вагітності [1].

Існують загальні відомості про застосування лікарських засобів під час вагітності. Так, необхідно дотримуватися таких правил:

1. Призначати тільки за суворими показаннями, лише в разі, якщо очікувана користь переважає можливий ризик для плоду;
2. Вагітна жінка повинна використовувати тільки ті ліки, які випробувані багаторічним практичним досвідом. Передумовою є дані про відсутність ембріотоксичних властивостей у цих засобів. Застосування нового лікарського засобу несе елемент ризику.
3. Прагнути до проведення монотерапії і обмежити прийом комбінованих ліків / вибирати мінімально терапевтичну дозу препарата;
4. Оцінити ризики: захворювання може з'явитися фактором ризику для нормального розвитку плода; важкі стресові ситуації (наприклад, біль) також можуть загрожувати нормальному перебігу вагітності. Відсутність лікування може бути пов'язане з більш високим ризиком для майбутньої дитини, ніж саме лікування.

У I і II триместрах вагітності в якості протизапальних засобів використовують ібупрофен і диклофенак. Починаючи з 30-го тижня гестації, слід утриматися від їх застосування через ризик передчасного закриття артеріального протоку у плода, виникнення олігогідрамніону і порушення функції нирок у новонародженого. В даний час індометацин використовують в неонатології, застосовуючи для закриття функціонуючого артеріального протоку у недоношених новонароджених. Найбільший терапевтичний ефект розвивається у дітей між 28 і 34-го тижнями, знижується з гестаційним віком 34-36 тижнів [16] .

Особливості застосування НПЗП у хворих похилого віку. Відомо, що протизапальні препарати можуть мати шкідливий вплив на серцево-судинну систему. Так, було показано, що НПЗП, особливо коксиби, підвищують ризик серцево-судинних захворювань і викликали безліч побоювань, що призвело

до переоцінки їх співвідношення між вигодою і ризиком [6].

Всі НПЗП («стандартні» і ЦОГ-2 інгібітори) потенційно можуть чинити негативний вплив на функцію нирок і систему кровообігу. В цілому, ці ускладнення зустрічаються приблизно у 1-5 % пацієнтів. Їх ризик особливо високий у осіб похилого та старечого віку (часто мають «приховану» серцеву або ниркову недостатність) або страждають відповідними супутніми захворюваннями. Існує безліч даних, що НПЗП (включаючи низькі дози ацетилсаліцилової кислоти) знижують ефективність інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), діуретиків, ß-блокаторів, сприяють збільшенню артеріального тиску (АТ) [11] і негативно впливають на загальну виживаність пацієнтів з серцевою недостатністю [20]. Інгібітори ЦОГ-2 надають небажану дію на функцію нирок, схожу з такою у «стандартних» НПЗП. Але деякі з них (целекоксиб) все ж в меншій мірі викликають дестабілізацію АТ у пацієнтів зі стабільною артеріальною гіпертензією (АГ), ніж «стандартні» НПЗП (ібупрофен, диклофенак, напроксен) та інший інгібітор ЦОГ-2 – рофекоксиб [17]. Стосовно рофекоксибу існують суперечливі дані, згідно з якими майже протягом 10 років він був заборонений до використання у зв'язку з його прямим впливом на підвищення кількості кардіоваскулярних подій (з 2004) [3]. Обговорюється кілька взаємопов'язаних механізмів, що визначають прогіпертензівний ефект НПЗП: зниження виведення натрію [6] за рахунок впливу на клубочкову фільтрацію і посилення його проксимальної канальцевої реабсорбції; звуження судин за рахунок пригнічення синтезу ПГ з вазодилататорною активністю ($ПГ_{E2}$ і $ПГ_{I2}$) і / або за рахунок посилення вивільнення норадреналіну з симпатичних нервових закінчень, а також збільшення чутливості рецепторів судинної стінки до дії вазоконстрикторних субстанцій; зниження ниркового кровотоку і клубочкової фільтрації [6], збільшення секреції ендотеліну-1, токсичну дію НПЗП на нирки. Ниркова регуляція АТ багато в чому визначається активністю ЦОГ-2. Тому, будь-які НПЗП здатні надавати прогіпертензівну дію. За даними популяційних досліджень, в США приблизно 20 млн. чоловік вживають одночасно і НПЗП, і антигіпертензивні препарати, а в цілому НПЗП призначаються більш ніж третини хворим, що страждають на АГ [22]. Результати РКІ демонструють, що індометацин, піроксикам і напроксен в середніх терапевтичних дозах, а також ібупрофен високих доз, мають здатність знижувати ефективність ß-блокаторів, діуретиків, інгібіторів АПФ, але в значно меншому ступені впливають на антигіпертензивну дію антагоністів кальцію. За даними клінічних досліджень, целекоксиб в меншій мірі впливає на дестабілізацію АГ, в порівнянні з диклофенаком [13].

Так, в дослідженні VIGOR (Vioxx gastrointestinal results) було оцінено більше 8 тисяч пацієнтів, що страждали на ревматоїдний артрит, які отримували або напроксен 500 мг в два рази щодня, або рофекоксиб 50 мг / добу, який, очікувано, буде пов'язаний з меншими шлунково-кишковими побічними ефектами, ніж напроксен. Було продемонстровано що рофекоксиб дійсно був пов'язаний з меншими шлунково-кишковими побічними ефектами, але також і більш високий ризик виникнення інфаркту міокарда, ніж напроксен. Цей результат був інтерпретований авторами як корисний кардіопротективний ефект напроксену, а не як шкідливий ефект рофекоксиба. Інші дослідження надали суперечливі дані, що демонструють, що рофекоксиб не пов'язаних з підвищеним серцево-судинним ризиком в порівнянні з плацебо [6]. Тем не менше, декілька досліджень і метааналізу продемонстрували послідовний підвищений серцево-судинний ризик рофекоксиба і спростували кардіопротективний ефект напроксену. Використання рофекоксиба > 25 мг / добу було пов'язано з більш високим ризиком інфаркту [10]. Також, було проведено рандомізоване, плацебо-контрольоване, сліпе дослідження APPROVe (Adenomatous Polyp PRevention On Vioxx), що оцінювало, чи буде довгострокове використання (протягом 3 років) рофекоксиба 25 мг / добу знижувати ризик рецидиву аденоматозних поліпів майже у 2,5 тисяч пацієнтів з колоректальною аденеомою в анамнезі [5]. Це дослідження було припинено передчасно, оскільки попередні дані показали, що прийом рофекоксибу був пов'язаний з підвищеним серцево-судинним ризиком, що починається після 18 місяців лікування, через збільшення ІМ та інсультів в порівнянні з плацебо (1,50 випадків на 100 пацієнтів на рік в рофекоксибом в порівнянні з 0,78 випадку на 100 пацієнтів в групі плацебо). Кокранівський аналіз ефективності та токсичності рофекоксиба у пацієнтів з ревматоїдним артритом також показав збільшення серцево-судинного ризику для рофекоксиба в порівнянні з напроксеном і наявності нефатального ІМ було показано, що рофекоксиб асоціюється з більш гострим ІМ, ніж целекоксиб у пацієнтів 65 років і старше. Інші дослідження підтвердили ці результати [10]. Komstam et al. також виявили, що рофекоксиб був пов'язаний з підвищеним серцево-судинного ризику в порівнянні з напроксеном, а також кардіозахисним антитромбоцитарним ефектом напроксену [13]. За даними експериментальних досліджень, деякі НПЗП (ібупрофен, напроксен, індометацин) можуть конкурувати з аспірином за зв'язування з активним центром ЦОГ-1 і нівелювати його

антиагрегантний ефект [6]. Рофекоксиб був вилучений зі світового фармацевтичного ринку в 2004 році [3]. Але, не зважаючи на отриманий негативний досвід, через 10 років рофекоксиб знов з'явився на фармацевтичному ринку, почали публікуватися дані, про його непричетність до підвищення кардіоваскулярних подій [9, 21].

Отже вчені задалися питаннями, в чому ж полягає такий серцево-судинний ризик для коксибів. Було запропоновано кілька механізмів для пояснення збільшення ризику серцево-судинних захворювань. Відсутність ЦОГ-2 в тромбоцитах може пояснити, чому тромбоксан А2 не впливає на цей фермент, оскільки він опосередковується ЦОГ-1, тоді як виробництво простацикліну знижено. Таким чином, дисбаланс між простацикліном і тромбоксаном А2, що призводить до пригнічення ЦОГ-2-згенерованого простацикліном без протилежного зменшення тромбоксану А2 була однією з гіпотез для пояснення серцево-судинних захворювань, пов'язаних з коксибами. Простациклін пригнічує агрегацію тромбоцитів, запобігає проліферації гладкої мускулатури судин in vitro і викликає вазодилатацію. Навпаки, тромбоксан А2 викликає агрегацію тромбоцитів, вазоконстрикцію і проліферацію судин, і цей дисбаланс може призводити до підвищеного ризику тромбозу [6].

Ускладнення, пов'язані з порушенням функції нирок, відзначаються у 1-4 % хворих, які регулярно приймають НПЗП. Розвиток цього ускладнення визначається впливом на ЦОГ-1- і ЦОГ-2-індукований синтез $ПГ_{E2}$ і простацикліну, що регулюють тонус ниркових артеріол (отже, ШКФ), а також екскрецію солі і води в ниркових канальцях. На тлі прийому НПЗП описано розвиток мембранозної нефропатії, інтерстиціального нефриту з нефротичним синдромом і гострого папілярного некрозу. Відомо про зв'язок між розвитком гострої ниркової недостатності (ГНН) і прийомом НПЗП. Це підтверджують дані популяційного дослідження випадок - контроль, що охопила 386 916 жителів Великобританії, у яких було зазначено 103 епізоди ГНН. При порівнянні з групою контролю (n = 5000) спостерігалося істотне підвищення ризику розвитку ГНН на тлі прийому НПЗП [15]. Відомо, що ГНН, яка виникла на фоні прийому НПЗП, може бути зворотньою: функція нирок швидко відновлюється після відміни цих ліків. Також, ГНН рідко розвивається у осіб без серйозної коморбідної патології.

Існуючи дані про вплив НПЗП на прогресування хронічних захворювань нирок суперечливі. Так, в ході тривалого когортного дослідження вивчали вплив прийому НПЗП на функцію нирок. Досліджувану групу склав 4101 хворий на ревматоїдний артрит, середній термін спостереження - 3,2 року. Виявилося, що у пацієнтів з компенсованою функцією нирок (ШКФ> 30 мл / хв) прогресування на фоні прийому НПЗП не відзначалося: зниження ШКФ склало -0,87 мл / хв / доб. Цей показник не відрізнявся від динаміки ШКФ у осіб, які не отримували НПЗП: -0,67 мл / хв / доб. Критерієм прогресування захворювання нирок було зниження ШКФ> 15 мл / хв. Згідно з отриманими даними, регулярний прийом НПЗП не підвищував ризик такого погіршення, проте використання високих доз НПЗП асоціювалося з помірним ризиком [19]. Істотно частіше негативну дію НПЗП на функцію нирок проявляється затримкою рідини з появою набряків, незначним зниженням ШКФ і АГ. Так, в 6-місячному дослідженні CLASS (n = 8000) число відмін терапії через такі побічні дії склало 44 (1,1%) у хворих, які приймали целекоксиб 800 мг, і 41 (1,0%) у хворих, які приймали диклофенак 150 мг або ібупрофен 2400 мг. За даними 18-місячного РКІ MIDAL (n = 34 700), порушення функції нирок призвело до припинення лікування у 0,4-2,3% хворих, які отримували еторікосиб 90 і 60 мг, і 0,4-1,0% пацієнтів, що приймали диклофенак у дозі 150 мг [7].

Таким чином, враховуючи дані, що отримані науковцями всього світу, аналізуючи результати РКІ, були виведені основні положення щодо профілактики ускладнень, пов'язаних із прийомом НПЗП, та опубліковані в 2015 році клінічні рекомендації «Раціональне застосування НПЗП в клінічній практиці» [13]:

1. Основним методом профілактики є врахування чинників ризику і призначення більш безпечних НПЗП.
2. Додатковими методами профілактики ускладнень з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту є призначення інгібіторів протонної помпи.
3. Не слід призначати антитромботичні/антикоагулянтні засоби для профілактики кардіоваскулярних ускладнень, пов'язаних з прийомом НПЗП у осіб, які не мали в анамнезі інфаркту міокарда або ішемічного інсульту.
4. Не існує ефективних медикаментозних методів нефро- і гепатопротекції для зниження ризику НПЗП-асоційованих ускладнень.

З метою оптимізації протизапальної терапії з використанням НПЗП, слід використовувати принципи, що характеризують їх ефективність [13]:

1. Всі НПЗП в адекватних протизапальних дозах (середніх і максимальних терапевтичних) мають рівний аналгетичний ефект.
2. Ефективність НПЗП в цілому залежить від дози. Використання більш високих доз дозволяє забезпечити більш виражену знеболюючу дію.
3. Використання ін'єкційних форм НПЗП (в/в і в/м введення), а також водорозчинних препаратів для прийому всередину може мати

перевагу в швидкості настання знеболюючого ефекту в порівнянні з прийомом стандартних таблеток і капсул. У той же час, немає однозначних даних про те, що застосування НПЗП у вигляді ін'єкцій або водорозчинних форм для прийому всередину має перевагу перед пероральними формами по ступеню знеболюючої і протизапальної дії при проведенні лікування більше 1 дня.

4. НПЗП в середніх і максимальних терапевтичних дозах більш ефективні, ніж максимальна терапевтична доза парацетамолу 4 г/доб.
5. НПЗП в середніх і максимальних терапевтичних дозах при лікуванні хронічного болю не поступаються за ефективністю «м'яким» опіоїдним препаратам.
6. Використання НПЗП в преопераційному періоді (як компонента мультимодальної аналгезії) і як додатковий засіб для контролю над болем у онкологічних хворих дозволяє підвищити ефективність знеболювання, знизити потребу в наркотичних анальгетиків і частоту небажаних реакцій, пов'язаних з опіатами.
7. У деяких ситуаціях тривале безперервне використання НПЗП забезпечує кращий контроль симптомів захворювання, ніж прийом НПЗП в режимі «за вимогою».
8. Локальні форми НПЗП володіють доведеною аналгетичною та протизапальною ефективністю.

Заключення

1. Використання НПЗП у дітей та у жінок протягом вагітності слід проводити дуже ретельно зваживши всі можливі наслідки, не перевищуючи режимів дозування, і тільки ті препарати, що дозволені в тій чи іншій віковій групі, або триместрі вагітності, та максимально коротким терміном.
2. Застосування НПЗП у низьких терапевтичних дозах є майже безпечним для дорослих пацієнтів, в яких немає ниркових та серцево-судинних захворювань.
3. Існує необхідність проведення моніторингу пацієнтів, що приймають НПЗП, що мають супутні захворювання ШКТ, нирок, серця, та призначення препаратів, що захищають слизову оболонку ШКТ, згідно з існуючими клінічними рекомендаціями.
4. Слід впроваджувати проведення фармакогенетичного аналізу для вдосконалення догляду за пацієнтами, що отримують НПЗП з метою уникнення серйозних побічних ефектів, таких як ниркові, серцево-судинні та шлунково-кишкові наслідки.

Перспективи подальших досліджень. Таким чином, враховуючи вищевикладений матеріал, виявляється, що у сучасних вчених з кожними новими даними стає більше запитань стосовно патогенетичних механізмів розвитку різноманітних ускладнень, до чого може призвести використання, здавалося б, вже дуже відомих та добре вивчених препаратів, а також способів щодо їх запобігання або зменшення. Це наштовхує на необхідність проведення подальших досліджень у цьому напрямку та більш зваженого рішення лікаря перед кожним призначенням тих чи інших лікувальних засобів.

References

1. Available from: :https://www.mdedge.com/obgynnews/article/52546/obstetrics/pregnancy-and-nsaids/page/0/1 [digital resource]
2. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Nonsteroidal_anti-inflammatory_drug [digital resource]
3. Available from: https://www.rmj.ru/articles/obshchiestati/Kardiovaskulyarnye_osloghneniya_ingibitorov_COG2_voprosov_bolyshe_chem_otvetov/ [digital resource]
4. Allegaert K, van den Anker JN. Adverse drug reactions in neonates and infants: a population-tailored approach is needed. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015; 80 (4): 788-95. doi: 10.1111/bcp.12430
5. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, Quan H, Riddell R, Lanas A, Bolognese JA, Oxenius B, et al. Randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology.* 2006; 131 (6): 1674-82. PMID: 17087947. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.08.079
6. Camille Roubille, Johanne Martel-Pelletier, Jean-Marc Davy, Boulos Haraoui, Jean-Pierre Pelletier. Cardiovascular Adverse Effects of Anti-Inflammatory Drugs. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry.* 2013; 12: 55-67. https://doi.org/10.2174/1871523011312010008
7. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, Reicin AS, Bombardier C, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet.* 2006; 368 (9549): 1771-81. PMID: 17113426. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69666-9
8. Abduyev FM, Bychkova OY, Bondarenko IO, et al. *Clinical pharmacology: Textbook for students and doctors.* Eds: Yabluchansky MI, Savchenko VM. Kh: VN Karazin KhNU, 2011. 405 p. [Russian]
9. Goy J, Paikin J, Crowther M. Rofecoxib does not appear to increase the risk of venous thromboembolism: A systematic review of the literature. *Thromb Res.* 2014; 134 (5): 997-1003. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.08.030
10. Graham DJ, Campen, D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, Shoor S, Ray WA. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet.* 2005; 365 (9458): 475-81. PMID: 15705456. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17864-7

11. Gurwitz JH, Avorn J, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H. Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *JAMA.* 1994; 272 (10): 781-6. PMID: 8078142
12. Hernandez RK, Werler MM, Romitti P, Sun L, Anderka M; National Birth Defects Prevention Study. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among women and the risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206: 228.e1-8. PMID: 22196851. PMCID: PMC5893141. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.11.019
13. Karateyev AY, Nasonov YL, Yakhno NN. Clinical recommendations "Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Sovremennaya revmatologiya.* 2015; 1: 4-23. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23. [Russian]
14. Kursov SV, Nikonov VV. Cycloooxygenase: physiological effects, actions of inhibitors and the perspectives of the further use of paracetamol (analytical review). *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2016; 5 (76): 27-35. [Russian]
15. Konstam MA, Weir M, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, Gertz BJ. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation.* 2001; 104 (19): 2280-8. PMID: 11696466
16. Markova IV, Shabalov NP. *Clinical pharmacology of newborns*. M: Medicina, 1984, 288 s. [Russian]
17. Nasonov YL. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and inhibitors of cyclooxygenase-2 at the beginning of the XXI century. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal.* 2003; 11 (7): 375–8. [Russian]
18. Chandrasekharan NV, Dai Hu, Roos KLT, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci.* 2002; 99 (21): 13926-31. PMID: 12242329. PMCID: PMC129799. DOI: 10.1073/pnas.162468699
19. Heleniak Z, Cieplińska M, Szychliński T, Rychter D, Jagodzińska K, Kłos A, Kuźmiuk I, Tylicka MJ, Tylicki L, Rutkowski B, Dębska-Ślizień A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2017; 30(6): 781–6. PMID: 27679400. PMCID: PMC5698389. doi: 10.1007/s40620-016-0352-z
20. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in eldery parients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med.* 2000; 27 (160): 777-84. PMID: 10737277
21. Ross JS, Krumholz HM. Bringing Vioxx back to market. *BMJ.* 2018; 360: k242. PMID: 29371221
22. Singh G, Miller JD, Lee FH, Pettitt D, Russell MW. Pevalence of cardiovascular disease risk factors among US adults with self-reported osteoarthritis: data from the Third National Health and Nutrition Examination survey. *Am J Manag Care.* 2002; 8 (15): 383–91. PMID: 12416788
23. Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in pediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25 (9): 2207–22. PMID: 19606950. DOI: 10.1185/03007990903116255
24. Studenikin VM, Tursunkhujaeva S. S, Shelkovsky VI. Ibuprofen and its use in pediatrics and pediatric neurology. *Vopr prakt pediatrii.* 2010; 5 (5): 140-4. [Russian]
25. Studenikin VM, Tursunkhujaeva SS, Shelkovsky VI. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in pediatric practice. *Lechashchiy Vrach.* 2011; 11: 82-4. [Russian]
26. *The Register of Drugs of Russia "Encyclopedia of Drugs".* The 24th issue. Ch Ed: Vyshkovsky GL. Moscow: Vedanta, 2016. 1176 s. [Russian]
27. Yiannakopoulou E. Pharmacogenomics of acetylsalicylic acid and other nonsteroidal anti-inflammatory agents: clinical implications. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69 (7): 1369–73. PMID: 23435614. DOI: 10.1007/s00228-013-1477-9
28. Wang J, Zhao T, Tang S, Zhang S, Lv P, Li J, Cao X. Safety assessment of vitacoxib: 180-day chronic oral toxicity studies. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2018; 95: 244-9. PMID: 29601910. doi: 10.1016/j.yrtph.2018.03.024
29. Wyatt JE, Pettit WL, Harirforoosh S. Pharmacogenetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacogenomics J.* 2012; 12: 462–7. PMID: 23044603. doi: 10.1038/tpj.2012.40

УДК 615.276-065-053

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ЭФФЕКТОВ НПВП И ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Златкина В. В., Рынденко Т. С.

Резюме. Цель данного обзора лежит в освещении особенностей использования нестероидных противовоспалительных препаратов у детей разных возрастных групп, беременных женщин, в разные триместры беременности, а также пожилых пациентов, на фоне нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, заболеваний почек, с целью минимизации и предотвращении возникновения тяжелых побочных последствий при применении нестероидных противовоспалительных препаратов, с учетом фармакодинамических свойств группы, а также поиск альтернативных способов повышения безопасности. Это большая группа различных по химической структуре препаратов, объединенных общим механизмом фармакологического действия блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и снижением синтеза простагландинов в очаге воспаления или повреждения ткани. Фармакодинамические особенности группы нестероидных противовоспалительных препаратов представлены в аспекте различий в механизме

действия (ингибирование ЦОГ-1, ЦОГ-2). Неблагоприятные эффекты при назначении ингибиторов ЦОГ во многом обусловлены увеличением синтеза лейкотриенов, так как в этом случае начинает преобладать синтез продуктов липоксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты. Разъясняются причины возникновения наиболее частых побочных явлений, как гастро-интестинальные нарушения, возникновение осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как инфаркты миокарда, ишемические инсульты и другие. Подробно разобраны причины нежелательных побочных явлений нестероидных противовоспалительных препаратов в группе детей, особенности периода новорожденности, и более старшего возраста. Указаные препараты и их режим дозирования, что является наиболее безопасными для этого возрастного периода. Также предоставляется глубокий анализ применения нестероидных противовоспалительных препаратов в течение различных триместров беременности, наиболее вероятные побочные явления, и основные правила лечения этой группой препаратов. Кроме этого, в статье приводятся данные об особенностях применения нестероидных противовоспалительных препаратов у больных пожилого возраста, учитывая сопутствующие заболевания и основные показатели функционирования организма, которые могут влиять на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных препаратов, такие как скорость клубочковой фильтрации и другие. Учитывая данные, полученные учеными всего мира, анализируя результаты рандомизированных клинических испытаний, ведущими учеными были выведены основные положения по профилактике осложнений, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, и опубликованы в 2015 году в качестве клинических рекомендаций «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике», которые следует принять во внимание каждому врачу, который назначает препараты этой группы в своей клинической практике. Показано, что применение нестероидных противовоспалительных препаратов у детей и у женщин во время беременности следует проводить очень тщательно, взвесив все возможные последствия, не превышая режимов дозирования, и только те препараты, которые разрешены в той или иной возрастной группе, или триместре беременности, с максимально коротким сроком. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в низких терапевтических дозах пратически безопасно для взрослых пациентов, у которых нет почечных и сердечно-сосудистых заболеваний. Существует необходимость проведения мониторинга пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты, имеющих сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, почек, сердца, и назначение препаратов, защищающих слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, согласно существующим клиническим рекомендациям. Следует внедрять проведения фармакогенетических анализа для совершенствования мниторинга за пациентами, получающими нестероидные противовоспалительные препараты, во избежание серьезных побочных эффектов, таких как почечные, сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, побочные эффекты, беременные женщины, дети, пожилые люди, циклооксигеназа.

UDC 615.276-065-053

Pathogenetic Background of NSAIDS Adverse Effects and Peculiarities of the Different Age Groups Patients Application

Zlatkina V. V., Rindenko T. S.

Abstract. *The purpose of this review* цфs to highlight the peculiarities of the using NSAIDs by children of different age groups, pregnant women, in different trimesters of pregnancy, elderly patients with cardiovascular disorders, kidney diseases to minimize and prevent serious side effects using of NSAIDs, taking into account the pharmacodynamic properties of the group, as well as the search for alternative ways to improve safety.

NSAIDs a large group of drugs that are different in chemical structure, united by a common mechanism of pharmacological action by the cyclooxygenase blocking (COX) and reducing of prostaglandin's (PG) synthesis in the focus of inflammation or tissue damage. Pharmacodynamic features of the NSAID group are presented in terms of differences in the mechanism of action (inhibition of COX-1, COX-2). Adverse effects in the COX inhibitors appointment are largely due to an increase in leukotrienes synthesis. In this case takes place the synthesis of products of the predomination of the lipoxygenase pathway of arachidonic acid conversion. The study clarifies the most common side effects causes, such as gastrointestinal disorders, the occurrence of cardiovascular system complications, such as myocardial infarction, ischemic strokes and others.

Particular attention should be paid to the appointment of NSAIDs to patients of different age groups, especially children and the elderly. The causes of negative side effects of NSAIDs in a group of children of the neonatal period, and the elder have been thoroughly disassembled. In fact, the most important factor in newborns is

their rapid development of physiology. Some of these adverse reactions may be explained by the pharmacokinetics of development (for example, the competitive binding of albumin to bilirubin, the insufficient ability of alcohol dehydrogenase), while others relate to the pharmacodynamics of development (for example, oxygen toxicity on the retina and alveolar microvascular structures, neurons apoptosis after exposure of dexamethasone). The dosing regimen of these drugs are described from the viewpoint of safety for each age period.

An in-depth analysis of NSAIDs using during of various trimesters of pregnancy, the most likely side effects, and the basic rules of treatment for this group of drugs are provided. The most frequent were violations that included reduction of limbs, changes in the structure of the amniotic wall, eye defects, oral cavity, pulmonary artery valve stenosis, and defects in the neural tube. However, scientists suggest being very careful when using NSAIDs by pregnant women in the first trimester of pregnancy notwithstanding the fact that there is an instruction on the frequency of using these drugs during pregnancy. If possible, pregnant women are advised to avoid or limit the use of these drugs in the early and late stages of pregnancy.

In addition, the article presents data on the characteristics of NSAIDs in elderly patients, taking into account the concomitant diseases and the basic functioning indicators, which can affect on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of medications, such as glomerular filtration rate and others.

Taking into account the data received by scientists from all over the world, analyzing the results of randomized clinical trials, leading scientists developed the basic points for the prevention of complications associated with the intake of NSAIDs and published in 2015 as clinical recommendations "Rational application of NSAIDs in clinical practice", which should be considered by each doctor who prescribes the drugs of this group in their clinical practice. It is highlighted that the using NSAIDs by children and women during pregnancy should be carried out with a very careful weighting of all possible consequences, without exceeding the dosage regimens, and only those drugs that are allowed in one or another age group, or a trimester of pregnancy, and as short as possible. The use of NSAIDs in low therapeutic doses is almost safe for adult patients with the absence of kidney and cardiovascular diseases. There is a need for monitoring patients taking NSAIDs with associated diseases of the gastrointestinal tract, kidneys, heart, and the appointment of drugs protecting the gastrointestinal mucosa according to existing clinical recommendations. Pharmacogenetic analysis should be implemented to improve the care of patients receiving NSAIDs in order to avoid serious side effects such as renal, cardiovascular and gastrointestinal effects.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDS, side effects, pregnant women, children, elderly people, COX.

Стаття надійшла 11.04.2018 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування