

DOI: 10.26693/jmbs03.07.260

УДК 616.31-085:616.31-08-61:796

Гунина Л. М.¹, Дмитриев А. В.²

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И РИСКИ

¹Национальный антидопинговый центр, Киев, Украина

²Ассоциация парентерального и энтерального питания, Клиника Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация

gunina.sport@gmail.com

В обзорной статье обсуждается обоснованность назначения нестероидных противовоспалительных препаратов с селективным и неселективным механизмом действия при поражении суставного аппарата у квалифицированных спортсменов. Подчеркивается, что на сегодня альтернативы данным фармакологическим средствам, особенно с целью быстрого купирования болевого синдрома, в спортивной медицине почти не существует. При этом отмечается риск применения данных средств в связи с присущими им побочными эффектами в виде поражения сердечно-сосудистой системы, кровотворения и желудочно-кишечного тракта. Акцент в статье сделан на необходимости тщательного обследования спортсменов перед назначением нестероидных противовоспалительных средств для длительного использования, а также учете особенностей вида спорта и специфики тренировочного процесса.

Ключевые слова: спорт, травмы, заболевания суставного аппарата, нестероидные противовоспалительные препараты, побочные явления.

Связь с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в рамках НИР «Адаптационные реакции организма на действие эндогенных и экзогенных факторов среды», № гос. регистрации 0116U008030.

Введение. Сохранение здоровья спортсменов и поддержание физической формы в течение годичного макроцикла и в динамике многолетней подготовки – важнейшая часть работы спортивных врачей, фармакологов, нутрициологов. Одной из наиболее частых причин снижения работоспособности спортсменов и отстранения их от тренировочного процесса является поражение суставного аппарата. На сегодня подробно описано возникновение ранних поражений суставного аппарата, преимущественно посттравматического характера, у спортсменов в период интенсивных тренировок [25]. Наиболее типичными для спорта являются

ранние остеоартрозы (ОА) в игровых видах (футбол, баскетбол, регби, хоккей на льду и на траве) с быстро меняющимся характером движений (ускорения, замедления, смена направлений) [11], а также в силовых видах (тяжелая атлетика, пауэрлифтинг, стронгмен, бодибилдинг и др.) [23] при значительном увеличении нагрузки на суставы, особенно у спортсменов высокой квалификации [10, 16, 28]. Типичная картина ОА включает боли, ограничение подвижности суставов, отечность и некоторые другие проявления [2]. В процессе хронизации травматических воздействий накапливаются органические изменения в суставах и связках, что приводит к формированию картины хронического ОА [18]. Доминирующим является ОА коленных суставов (мениски, связки и хрящ) – гонартроз, однако встречаются и заболевания локтевого сустава, мелких суставов кистей рук, реже – тазобедренного сустава [21]. На сегодня существует общеизвестный алгоритм лечения таких поражений в клинической практике и у спортсменов [1].

Условно все лекарственные средства, применяемые при лечении патологии опорно-двигательного аппарата (ОДА), могут быть подразделены на три группы: а) структурно-модифицирующего действия (structure modifying drugs) – хондропротекторы; б) симптомомодифицирующего действия (symptoms modifying drugs) – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и анальгетики; в) вспомогательные средства [1–3, 22].

Традиционно к лекарственным симптомомодифицирующим средствам, уменьшающим выраженность боли, проявления припухлости, скованности и нарушения подвижности, при заболеваниях ОДА, включая ОА, относят анальгетики разных фармакологических групп (трамадол, ацеминофен и др.) и НПВП [4, 5]. Наиболее широко распространенными лекарственными средствами в спортивной медицине остаются НПВП [1, 3].

Цель исследования – оценить эффективность и риски применения нестероидных противовоспалительных препаратов в условиях реального тренировочного процесса квалифицированных спортсменов.

Методология: анализ и синтетическое обобщение современной научно-методической литературы и данных сети Internet по изучаемому вопросу.

Результаты исследования и их обсуждение. Основной механизм действия НПВП – подавление синтеза простагландинов, являющихся одними из основных медиаторов боли и воспаления. В настоящее время широкое распространение получила концепция, что анальгетический и противовоспалительный эффекты НПВП определяются ингибированием циклооксигеназы-2 (COX-2), а развитие побочных реакций – подавлением циклооксигеназы-1 (COX-1), которые являются изоферментами, регулирующими синтез соответственно «провоспалительных» и «цитопротективных» простагландинов. Эта концепция оказалась весьма плодотворной и послужила основой для разработки нового класса противовоспалительных препаратов, так называемых селективных ингибиторов COX-2. В процессе многочисленных клинических исследований было показано, что селективные ингибиторы COX-2 столь же эффективны, как и неселективные НПВП, но реже вызывают побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта [7, 13].

Ингибиторы COX-2, подавляя активность циклооксигеназы и биосинтез простагландинов, приводят к ограничению воспалительного процесса и оказывают анальгетический эффект [19]. Простагландины стимулируют нервные окончания для передачи в мозг сигнала, который воспринимается как боль. Считается, что они также играют важную роль в развитии воспаления в месте поражения ткани. На основе блокирования этого механизма НПВП могут и купировать болевой синдром, и уменьшать проявления воспаления [15].

К числу таких средств относятся давно известные ацетилсалициловая кислота, индометацин, ибупрофен (ибупром), диклофенак (вольтарен, ортофен), кетопрофен и более современные селективные НПВП (нимесулид, нимезид, нимегезик, нурофен, найз и др.), этодолак, пироксикам и другие оксикамы (лорнаксикам, мелоксикам), а также непосредственный мощный ингибитор COX-2 целекоксиб и другие коксибы (рофекоксиб), суммированные нами в **таблице 1**.

В начале 90-х годов прошлого столетия были открыты две изоформы COX и установлено, что терапевтические эффекты НПВП связаны со способностью ингибировать COX-2, в то время как

Таблица 1 – Классификация и основные представители нестероидных противовоспалительных препаратов

Структурная основа препаратов	
<i>Производные салициловой кислоты</i>	<i>Производные уксусной кислоты</i>
– аспирин	– диклофенак
– дифлунизал	– этодолак
<i>Производные пропионовой кислоты</i>	– индометацин
– беноксапрофен*	– сулиндак
– фенбуфен	– толметин
– фенпрофен	<i>Бутазоны</i>
– флурбипрофен	– азапропозон
– ибупрофен	– оксифенбутазон
– кетопрофен	– фенилбутазон
– набуметон	<i>Сульфонанилиды</i>
– напроксен	– нимесулид
– пирпрофен	<i>Другие</i>
– тиапрофеновая кислота	– мефенамовая кислота
<i>Оксикамы</i>	
– пироксикам	
– теноксикам	
– лорнаксикам	
– мелоксикам	

Примечание: * Изъят из продажи фирмой-изготовителем по соображениям безопасности.

наиболее часто встречающиеся побочные эффекты: поражение пищеварительного тракта, почек и др. – обусловлены подавлением COX-1. В ходе дальнейших исследований было показано, что НПВП не в равной мере угнетают синтез обеих изоформ COX. Так, НПВП, значительно подавляющие активность COX-1 (ацетилсалициловая кислота, индометацин, пироксикам), чаще вызывают поражение пищеварительного тракта, чем препараты, проявляющие эквивалентную ингибирующую активность (натрия диклофенак, ибупрофен и др.) в отношении обеих изоформ COX, а тем более селективные ингибиторы COX-2. Поэтому одним из перспективных аспектов решения проблемы возникновения осложнений со стороны пищеварительного тракта при приеме НПВП является назначение спортсменам препаратов, обладающих способностью избирательно ингибировать синтез COX-2 [3].

В то же время следует помнить о побочном действии этих препаратов, в первую очередь связанном с негативным влиянием на стенку пищеварительного канала и выделительную функцию почек, в связи с чем НПВП при приеме внутрь рекомендуют использовать короткими курсами и только для устранения боли — при травме или в период обострения [24].

К сожалению, до настоящего времени не существует хорошо поставленных контролируемых исследований, которые продемонстрировали бы, что в лечении симптомов ОА НПВП более эффективны,

чем простые анальгетики, такие как парацетамол. Хотя эффективность НПВП не ставится под сомнение, их превосходство над «чистыми» анальгетиками – просто вопрос медицинских взглядов, а не научно доказанный факт. В большинстве исследований НПВП они сравниваются друг с другом или с плацебо. Лишь в нескольких качественных исследованиях, описанных достаточно давно в обзорной работе Mazzuca S.A и соавторов [20], а много позднее также в обзоре [22], в которых сравнивались по эффективности НПВП и анальгетики, было показано, что использование НПВП для купирования боли в суставах при наличии ОА лишь ненамного эффективнее или эквивалентно лечению «чистыми» анальгетиками, зато существенно токсичнее, как заключили Singh G. и соавторы на основе анализа историй болезни более 27 тысяч пациентов [27]. В решении вопроса о выборе препарата из этой многочисленной группы могут помочь пять факторов: эффективность, безопасность, индивидуальная реакция на лекарство, удобство и стоимость.

Что касается эффективности, то эксперты в разных странах едины во мнении, что «различия в эффективности оказались относительно небольшими». Обзоры приведенных в работе Fries J. F. и соавторов 179 клинических испытаний различных НПВП при ОА и более 400 испытаний при других заболеваниях ОДА не продемонстрировали значительных различий в эффективности, как и не дали оснований ранжировать эти лекарственные средства по степени их эффективности [12].

Если препараты имеют примерно эквивалентную эффективность, то фактором для правильного выбора могла бы стать их относительная безопасность. Но опять-таки, за несколькими исключениями выбора практически нет. Представляется, что нет значительных различий между этими лекарствами в том, что касается частоты серьезных побочных эффектов; возможно, исключением является ибупрофен в низких дозах (табл. 2).

Нет нужды останавливаться на применении неселективных НПВП, поскольку результаты их использования при лечении патологии ОДА у спортсменов известны. Более необходимо осветить современные препараты — селективные ингибиторы COX-2, к которым относятся целекоксиб (целебрекс) и рофекоксиб. Многочисленные исследования *in vitro* и *ex vivo* показали, что традиционные НПВП, такие как диклофенак (вольтарен), индометацин, ибупрофен, аэртал, напроксен, пироксикам и др.) ингибируют обе изоформы COX. Считается, что терапевтическая активность НПВП обусловлена главным образом угнетением COX-2, в то время как токсические эффекты, в том числе желудочно-кишечные поражения, угнетением COX-1.

Таблица 2 – Неблагоприятные реакции различных НПВП в течение первых пяти лет сбыта (на примере Великобритании)

Наименование препаратов	Жизнеугрожающие неблагоприятные реакции (на 10 ⁶ назначений)		Количество летальных исходов (на 10 ⁶ назначений)
	Всего	Со стороны органов ЖКТ	Всего
Индометацин	н/д	н/д	н/д
Ибупрофен	13,2	6,6	6,6
Флурбипрофен	35,8	27,4	27,4
Кетопрофен	38,6	33,2	33,2
Диклофенак	39,4	20,9	20,9
Напроксен	41,1	32,8	32,8
Фенопрофен	43,7	32,3	32,3
Дифлунисал	47,2	33,5	33,5
Сулиндак	54,3	23,9	23,9
Фенбуфен	55,3	28,4	28,4
Толметин	66,7	41,7	41,7
Пироксикам	68,1	58,7	58,7
Тиапрофеновая кислота	80,0	75,0	75,0
Азапропазон	87,9	67,0	67,0

Дальнейшие исследования в аспекте проверки этой гипотезы привели к созданию специфического ингибитора COX-2 целекоксиба (целебрекс™, Pharmacia-Pfizer). Целекоксиб и следующий представитель этого поколения НПВП рофекоксиб (пока единственные разрешенные к клиническому применению) выделены в подкласс «Коксибы» из М 1А класса по принятой ВОЗ классификации лекарственных средств. Выделение этих препаратов в отдельную группу обусловлено двумя причинами: во-первых, другие преимущественные ингибиторы COX-2 (мелоксикам, нимесулид, этодолак, набуметон) были синтезированы до появления гипотезы COX-2–селективности, и их способность более выражено, по сравнению с COX-1, снижать активность COX-2, обнаружилась в процессе тестирования всех имевшихся к началу 90-х годов XX столетия НПВП; во-вторых, в исследованиях *in vitro* коксибы проявляют гораздо более высокую избирательность в отношении блокады COX-2. Так, широко применяемый для оценки селективности НПВП показатель – отношение IC50 COX-2 / IC50 COX-1 (IC50 – концентрация препарата, обеспечивающая снижение активности фермента на 50%) составляет для целекоксиба < 0,001, а для мелоксикама – 0,07–0,30. Эти данные, а также результаты других многочисленных исследований *in vitro*, *ex vitro* и

ex vivo свідчать, що цеlexоксид є високоспецифічним інгібітором COX-2 і в широкому діапазоні концентрацій, в тому числі перевищуючих терапевтичні, практично не впливає на активність COX-1. Для остаточного висновку про цей препарат як специфічному інгібіторі COX-2 (а, відповідно, маючому найкращий профіль безпеки) були проведені ретельні клінічні дослідження, в яких, крім лікувального ефекту, оцінювалася ступінь гастроінтестинальної токсичності і вплив на функцію тромбоцитів, що вважається критичним камнем фармакологічної концепції COX-2-селективності. Результати досліджень цеlexоксида послужили переконливим доказом того, що селективне інгібування COX-2 сприяє зменшенню ризику розвитку ускладнень з боку траварителного тракту [24].

На сьогоднішній день одним з селективних інгібіторів COX-2, широко застосовуваних в вітчизняних клініках, є препарат цеlexоксид-авант, діюча речовина якого – цеlexоксид – перший селективний інгібітор COX-2, введений в клінічну практику. При цьому цеlexоксид-авант за ефективністю не поступає диклофенаку, ібупрофену і напроксену. Факторами, передбачаючими прийняття рішення про застосування препарату цеlexоксид-авант для лікування захворювань ОДА у спортсменів, можуть стати його якість, ефективність, а також широкий спектр показань до застосування, в частині купування болю різного походження. Крім того, форма випуску цеlexоксида-авант – капсули, що містять 100 або 200 мг цеlexоксида – дозволяє індивідуально підбирати дозу препарату. Ще одним фактором, схиливши чашу ваг на користь вибору нами цеlexоксида-авант, стала його цінова доступність для широкого кола споживачів (цеlexоксид-авант в дозуванні 200 мг № 10 в 3,5 рази дешевше оригінального препарату цеlexоксида – цеlexекса – в такій же дозуванні).

Особливу увагу в останні роки приділяється кардіоваскулярній і нирковій безпеці селективних COX-2 інгібіторів, судинні ефекти яких (зниження синтезу PGI_2 і відсутність дії на синтез тромбосану A_2) протилежні дії ацетилсаліцилової кислоти в малих дозах (зниження утворення тромбосану A_2 і відсутність впливу на продукцію PGI_2) і, виходячи з теоретичних передумов, можуть призводити до посилення тенденції до гіперкоагуляції. Дійсно, результати окремих досліджень і клінічних спостережень свідчать про більш високу частоту розвитку інфаркту міокар-

да у хворих ОА на фоні лікування рофекоксибом, ніж напроксеном, і про розвиток тромбозів у 4 пацієнтів, отримувалих цеlexоксидом [29].

Оскільки селективні інгібітори COX-2 також потенційно не позбавлені недоліків, неселективні НПВП продовжують залишатися лікарськими засобами, які ще довгий час будуть займати дуже важливе місце в клінічній практиці. При призначенні спортсменам цих препаратів необхідно враховувати, що вони мають достатньо серйозний спектр побічних ефектів. Для неселективних НПВП типові три основні типи побічних ефектів: порушення з боку траварителного каналу, включаючи первинне виникнення або загострення виразки в анамнезі язви шлунка; ниркова недостатність після тривалого застосування; порушення мністическої функції, включаючи запам'ятовування, неможливість зосередитися, безсоння, паранія і депресія. Більш рідким побічним ефектом є ураження печінки, інколи важке [32].

Отже, неселективні НПВП з певними фармакологічними властивостями (коротким $T_{1/2}$, швидким всмоктуванням і елімінацією, відсутністю печінкової рециркуляції) і збалансованою активністю в відношенні інгібування COX-1 і COX-2 можуть перевершувати селективні інгібітори COX-2 за ефективністю і лише незначительно поступають їм за безпекою. До цих препаратів можна віднести производне пропіонової кислоти – кетопрофен, який протягом багатьох років широко застосовується в клінічній практиці [8, 30]. С фармакологічної точки зору кетопрофен характеризується наступними особливостями. Він дуже швидко всмоктується в траварителному тракту і досягає максимальної концентрації в плазмі протягом 1–2 годин, легко проникає в порожнину суглобів і довго зберігається в синовіальній рідині. Препарат має дуже короткий $T_{1/2}$ (1–2 години) і швидко виводиться з організму. Це зменшує ризик його накопичення навіть у хворих з порушенням функції печінки і нирок [26].

Важливе значення має той факт, що кетопрофен не впливає суттєво на синтез протеоглікана хондроцитами кролика і людини *in vitro* і *in vivo* і, відповідно, може розглядатися як «хондронейтральний» препарат. Це свідчить про те, що застосування кетопрофену у хворих дегенеративними захворюваннями суглобів і хребта більш переважно, ніж деяких інших НПВП. Кетопрофен не виявляє значимих лікарських взаємодій з антацидами і блокаторами

H₂-рецепторов, непрямыми антикоагулянтами, антидиабетическими средствами и метотрексатом. Особый интерес представляют данные об определенном «кардиопротективном» эффекте кетопрофена или, по крайней мере, отсутствии ингибирующего действия препарата на аспиринзависимое подавление агрегации тромбоцитов [6, 31].

В последние годы получены данные, которые свидетельствуют о выраженном противовоспалительном действии кетопрофена, вероятно, не связанном с ингибированием синтеза простагландинов. Совсем недавно было показано, что кетопрофен обладает способностью селективно ингибировать активацию нейтрофилов, стимулированную хемокином интерлейкина-8, которому отводится важная роль в иммунопатогенезе воспалительно-дегенеративных заболеваний ОДА, а также установлено, что у спортсменов с ОА частота симптоматических побочных эффектов на фоне лечения кетопрофеном такая же, как и на фоне лечения селективным ингибитором COX-2 целекоксибом [9].

Нужно отметить, что в последнее время интерес к этому вопросу вновь усилился, и было показано, что токсичность НПВП по отношению в частности к сердечно-сосудистой системе не так высока, как на этом делался акцент раньше, но тем не менее риск осложнений со стороны ЖКТ авторы все так же считают высоким [14]. Весьма эффективной оказывается комбинация НПВП, принадлежащих к разным группам, в частности, в эксперименте с моделированием суставного патологического процесса установлено, что обезболивающая

и противовоспалительная активность комбинации парацетамола и ибупрофена были значительно больше, чем у этих же агентов при использовании отдельно. При этом никакой существенной разницы в обезболивающей или противовоспалительной активности не было обнаружено между натрием диклофенаком и его сочетанием с парацетамолом. Авторами отмечено, что натрий диклофенак является наиболее эффективным из тестируемых анальгетиков для уменьшения выраженности клинических симптомов у спортсменов при поражении ОДА [17].

Заключение. Таким образом, НПВП обладают сложным и разнонаправленным действием на метаболические процессы в организме, что помогает им быстро обеспечить ликвидацию болевого синдрома. Однако, длительное их применение чревато развитием осложнений со стороны органов и систем организма, что может привести даже к развитию жизнеугрожающих состояний. Кроме того, данные фармакологические средства не только не являются структурно-модифицирующими (не восстанавливают суставную ткань), а, напротив, могут приводить к прогрессированию заболевания. Поэтому перед курсовым назначением НПВП спортивный врач должен оценить имеющиеся у спортсмена риски развития побочных эффектов лечения, взвесить наличие иных возможностей терапии и лишь после этого, с учетом современных знаний спортивной фармакологии и нутрициологии, принимать взвешенное решение о тактике лечения конкретного спортсмена.

References

1. Dmitriev AV, Gunina LM. *Osnovy sportivnoy nutritsiologii*. SPb: Izd-vo OOO RA «Russkiy Yuvelir»; 2018. S. 457-58. [Russian]
2. Kalmin Oleg, Bochkareva Irina, Galkina Tatyana. *Artrologiya; Uchebnoe posobie*. Penza: PGMU; 2016. 64 s. [Russian]
3. Nasonova VA. Rol tsiklooksigenazy-2 (COG-2) v etiologii boli. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2001; 73(5): 56-7. [Russian]
4. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015; 162(1): 46-54. PMID: 25560713. doi: 10.7326/M14-1231
5. Bannuru RR, Vaysbrot EE², Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014; 43(5): 593-9. PMID: 24216297. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.002
6. Bruynzeel AM, Abou El Hassan MA, Schalkwijk C, Berkhof J, Bast A, Niessen HW, van der Vijgh WJ. Anti-inflammatory agents and monoHER protect against DOX-induced cardiotoxicity and accumulation of CML in mice. *Br J Cancer*. 2007; 96(6): 937-43. PMID: 17325706. PMCID: PMC2360105. doi: 10.1038/sj.bjc.6603640
7. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, Taylor RS. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008; 12(11): 1-278, iii. PMID: 18405470
8. Coaccioli S. Ketoprofen 2.5% gel: a clinical overview. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011; 15(8): 943-9. PMID: 21845805
9. Conaghan PG, Dickson J, Bolten W, Cevc G, Rother M. A multicentre, randomized, placebo- and active-controlled trial comparing the efficacy and safety of topical ketoprofen in Transfersome gel (IDEA-033) with ketoprofen-free vehi-

- cle (TDT 064) and oral celecoxib for knee pain associated with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52(7): 1303-12. PMID: 23542612. doi: 10.1093/rheumatology/ket133
10. Drawer S, Fuller CW. Propensity for osteoarthritis and lower limb joint pain in retired professional soccer players. *Br J Sports Med*. 2001; 35(6): 402-8. PMID: 11726474. PMCID: PMC1724418. <https://doi.org/10.1136/bjism.35.6.402>
 11. Driban JB, Hootman JM, Sittler MR, Harris KP, Cattano NM. Is Participation in Certain Sports Associated With Knee Osteoarthritis? A Systematic Review. *J Athl Train*. 2017; 52(6): 497-506. PMID: 25574790. PMCID: PMC5488840. doi: 10.4085/1062-6050-50.2.08
 12. Fries JF, Williams CA, Bloch D. The relative toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis and Rheumatism*. 2001; 44(11): 1353-60. PMID: 1953813. <https://doi.org/10.1002/art.1780341103>
 13. Garg Y, Singh J, Sohal HS, Gore R, Kumar A. Comparison of Clinical Effectiveness and Safety of Newer Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Patients of Osteoarthritis of Knee Joint: A Randomized, Prospective, Open-label Parallel-group Study. *Indian J. Pharmacol*. 2017; 49(5): 383-9. PMID: 29515279. PMCID: PMC5830849. doi: 10.4103/ijp.IJP_245_16
 14. Horváth VJ, Tabák GÁ, Szabó G, Putz Z, Koós CG, Lakatos P. [Cardiovascular side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the light of recent recommendations. Diclofenac is not more dangerous]. *Orv Hetil*. 2015; 156(13): 516-20. PMID: 25796279. doi: 10.1556/OH.2015.30120
 15. Kean WF, Rainsford KD, Kean IR. Management of chronic musculoskeletal pain in the elderly: opinions on oral medication use. *Inflammopharmacology*. 2008; 16(2): 53-75. PMID: 18389178. doi: 10.1007/s10787-008-1623-7
 16. Kujala UM, Kaprio J, Sarna S. Osteoarthritis of weight bearing joints of lower limbs in former elite male athletes. *Br Med J*. 1994; 308(6923): 231-34. <https://doi.org/10.1136/bmj.308.6923.231>
 17. Lahoti A, Kalra BS, Tekur U. Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory activity of fixed dose combination: non-steroidal anti-inflammatory drugs in experimental animals. *Indian J Dent Res*. 2014; 25(5): 551-4. PMID: 25511049. doi: 10.4103/0970-9290.147071
 18. Lefèvre-Colau MM, Nguyen C, Haddad R, Delamarche P, Paris G, Palazzo C, et al. Is physical activity, practiced as recommended for health benefit, a risk factor for osteoarthritis? *Ann Phys Rehabil Med*. 2016; 59(3): 196-206. PMID: 27103057. doi: 10.1016/j.rehab.2016.02.007
 19. Mateos JL. Selective inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2), celecoxib and parecoxib: a systematic review. *Drugs Today (Barc)*. 2010; 46(Suppl A): 1-25. PMID: 20224826
 20. Mazzuca SA, Brandt K, Anderson SL, Musick BS, Katz BP. The therapeutic approaches of community based primary care practitioners to osteoarthritis of the hip in an elderly patient. *J Rheumatology*. 1991; 18(10): 1593-600. PMID: 1765987
 21. Muraki S, Tanaka S, Yoshimura N. Epidemiology of knee osteoarthritis. *OA Sports Medicine*. 2013; 1(3): 21. <https://doi.org/10.13172/2053-2040-1-3-1116>
 22. Narsinghani T, Sharma R. Lead optimization on conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: an approach to reduce gastrointestinal toxicity. Lead optimization on conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: an approach to reduce gastrointestinal toxicity. *Chem Biol Drug Des*. 2014; 84(1): 1-23. PMID: 24460671. doi: 10.1111/cbdd.12292
 23. Raynor MB, Kuhn JE. Utility of features of the patient's history in the diagnosis of atraumatic shoulder pain: a systematic review. *J Shoulder Elbow Surg*. 2016; 25(4): 688-94. PMID: 26711472. doi: 10.1016/j.jse.2015.09.023
 24. Rogoveanu OC, Streba CT, Vere CC, Petrescu L, Trăistaru R. Superior digestive tract side effects after prolonged treatment with NSAIDs in patients with osteoarthritis. *J Med Life*. 2015; 8(4): 458-61. PMID: 26664470. PMCID: PMC4656952
 25. Saxon L, Finch C, Bass S. Sports participation, sports injuries and osteoarthritis: implications for prevention. *Sports Med*. 1999; 28(2): 123-35. PMID: 10492030. <https://doi.org/10.2165/00007256-199928020-00005>
 26. Simoneti LF, Weckwerth GM, Dionísio TJ, Torres EA, Zupelari-Gonçalves P, Calvo AM, et al. Efficacy of Ketoprofen With or Without Omeprazole for Pain And Inflammation Control After Third Molar Removal. *Braz Den J*. 2018; 29(2): 140-9. PMID: 29898059. doi: 10.1590/0103-6440201802254
 27. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Fries JF. Comparative toxicity of non-steroidal anti-inflammatory agents. *Pharmacol Ther*. 1994; 62(1-2): 175-91. PMID: 7991642. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(94\)90010-8](https://doi.org/10.1016/0163-7258(94)90010-8)
 28. Vannini F, Spalding T, Andriolo L, Berruto M, Denti M, Espregueira-Mendes J, et al. Sport and early osteoarthritis: the role of sport in aetiology, progression and treatment of knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016; 24(6): 1786-96. PMID: 27043343. doi: 10.1007/s00167-016-4090-5
 29. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Salvo F, Nicotra F, Sturkenboom M, Perez-Gutthann S. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013; 22(6): 559-70. PMID: 23616423. PMCID: PMC3749466. <https://doi.org/10.1002/pds.3437>
 30. Varrassi G, Hanna M, Macheras G, Montero A, Montes Perez A, et al. Multimodal analgesia in moderate-to-severe pain: a role for a new fixed combination of dexketoprofen and tramadol. *Curr Med Res Opin*. 2017; 33(6): 1165-73. PMID: 28326850. doi: 10.1080/03007995.2017.1310092

31. Wallace JL, Reuter B, Cicala C, McKnight W, Grisham MB, Cirino G. Novel nonsteroidal anti-inflammatory drug derivatives with markedly reduced ulcerogenic properties in the rat. *Gastroenterology*. 1994; 107(1): 173-9. PMID: 8020659. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(94\)90074-4](https://doi.org/10.1016/0016-5085(94)90074-4)
32. Zhu XT, Chen L, Lin JH. Selective COX-2 inhibitor versus non-selective COX-2 inhibitor for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(31): e11649. PMID: 30075549. PMCID: PMC6081155. doi: 10.1097/MD.00000000000011649

УДК 616.31-085 : 616.31-08-61 : 796

**НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ У СПОРТИВНІЙ МЕДИЦИНІ:
ЕФЕКТИВНІСТЬ І РИЗИКИ**

Гуніна Л. М., Дмитрієв О. В.

Резюме. В оглядовій статті обговорюється обґрунтованість призначення нестероїдних протизапальних препаратів з селективним і неселективним механізмом дії при ураженні суставного апарату в кваліфікованих спортсменів. Підкреслюється, що на сьогодні альтернативи даним фармакологічним засобам, особливо з метою швидкого купірування больового синдрому, у спортивній медицині майже не існує. Проте наголошується на ризиках застосування даних засобів у зв'язку з притаманними їм побічними ефектами у вигляді ураження серцево-судинної системи, кровотворення та шлунково-кишкового тракту. Акцент у статті зроблено на необхідності ретельного обстеження спортсменів перед призначенням нестероїдних протизапальних засобів для тривалого використання, а також врахуванні особливостей виду спорту і специфіки тренувального процесу.

Ключові слова: спорт, травми, захворювання суглобового апарату, нестероїдні протизапальні препарати, побічні явища.

UDC 616.31-085 : 616.31-08-61 : 796

Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs in Sports Medicine: Effectiveness and Risks

Gunina L. M., Dmitriev A. V.

Abstract. At present, in connection with the frequent intensification of the training process, the increase in the volume, intensity and duration of the loads, sportsmen, especially representatives of power and game sports, have got more frequent cases of the pathology of the ligaments and joints. This leads to the removal of the athlete from the training process. Moreover, it is often the reason for the further disability of qualified athletes. This situation requires a sports doctor, pharmacologist, nutritional specialist to use the most modern means of complex treatment and prevention of joint pathology, taking into account the absence of WADA in the forbidden list and features of the sport. Among the three most known and widely used medicines in sports medicine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs occupy a special place not only because of the highest frequency of their use. This group of drugs is characterized primarily by a wide range of therapeutic activity. Its range covers all the main manifestations of articular pathology, such as: inflammation, pain, edema, mobility restriction, and a high speed of arresting lesions of the ligament-articular apparatus. However, non-steroidal anti-inflammatory drugs are also characterized by a wide range of side effects from the gastrointestinal tract, cardiovascular system, liver and kidneys, hematopoiesis system. Especially dangerous are these phenomena with the long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. That is why, they are recommended for oral administration in short courses and only during an exacerbation to eliminate pain. Today, celecoxib is one of the selective inhibitors of COX-2 widely used in domestic clinics. It is as effective as sodium diclofenac, ibuprofen and naproxen. Factors that predetermined the decision on the feasibility of using celecoxib drugs for the treatment of lesions of the ligaments and joints in athletes may be its quality, effectiveness, as well as a wide range of indications for use, in particular, the relief of pain of various geneses, as shown in numerous clinical studies with evidence level «A».

Thus, the judgment on the criteria for choosing non-steroidal anti-inflammatory drugs should be based, firstly, on the tasks facing the sports doctor (short-term pain relief or long-term treatment). Secondly, we should take into account the characteristics of the sport and the specific loads. Thirdly, the doctor should pay attention to the characteristics of the organism of an athlete (initially present problems in the cardiovascular system, hematopoiesis, digestive tract, etc.).

Keywords: sports, injuries, articular apparatus diseases, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, side effects.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 24.08.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування