

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**Кафедра внутрішньої медицини**

**МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація  
спеціалізація 226.01 Фармація

на тему:

**ОСОБЛИВОСТІ ВИБОРУ ТА ПРИЗНАЧЕННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ  
ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ  
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ, ПОЄДНАНИЙ З ОСТЕОАРТРИТОМ**

**Виконав:** здобувач вищої освіти V курсу,  
1 групи фармацевтичного факультету,  
спеціальність 226 Фармація, промислова  
фармація, спеціалізація 226.01 Фармація  
денна форма здобуття вищої освіти  
ЛЮТАК Володимир Васильович

**Керівник:** професор закладу вищої освіти  
кафедри внутрішньої медицини,  
доктор медичних наук,  
ЗУБ Лілія Олексіївна

**Рецензенти:** професор закладу вищої освіти  
кафедри внутрішньої медицини,  
доктор медичних наук,  
ВОЛОШИНА Лариса Олександрівна  
Доцент закладу вищої освіти  
кафедри внутрішньої медицини,  
кандидат медичних наук,  
КУЛАЧЕК Вероніка Тарасівна

*До захисту допущено*  
*протокол № 25 від 28.05.2025 р.*  
*засідання кафедри внутрішньої медицини*  
*Завідувач кафедри \_\_\_\_\_ проф. Олександр ФЕДІВ*

Чернівці – 2025

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	4
Розділ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	7
1.1. Стан проблеми застосування НПЗП сьогодні.....	7
1.2. Ускладнення при застосуванні НПЗП.....	13
1.3. Вплив НПЗП на функцію нирок.....	16
Розділ II. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	22
Розділ III. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	26
3.1. Характеристика клінічного стану пацієнтів при поступленні в стаціонар (за даними ретроспективного дослідження).....	26
3.2. Характеристика клінічного стану пацієнтів на тлі прийому НПЗП (за даними ретроспективного дослідження).....	31
ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	40
ВИСНОВКИ.....	51
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	53
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	54

### **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АПФ – аденозинперетворюючий фермент;

АСК – ацетилсаліцилова кислота;

АЦ – ацеклофенак;

АТ – артеріальний тиск;

АГ – артеріальна гіпертензія;

БРА – блокатори рецепторів до ангіотензину;

ГУС – гемолітико-уремічний синдром;

ДОА – деформуючий остеоартрит

ДКФ – диклофенак;

ЛЗ – лікарські засоби;

МКМ – мелоксикам;

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати;

ОЦК – об’єм циркулюючої крові;

ПГ – простагландини;

ХГН- хронічний гломерулонефрит;

ХХН – хронічна хвороба нирок;

ЦОГ – циклооксигеназа;

ШКТ – шлунково-кишковий тракт;

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

## ВСТУП

### **Актуальність теми.**

На сьогодні майже у кожного дорослого хворого спостерігається поєднання різних патологічних процесів. Особливо значний відсоток поєднаних захворювань визначається при захворюванні нирок [1, 18].

В такому випадку оцінювання функціонального стану нирок має велике значення при проведенні ефективного лікування та прогнозу подальшого життя і здоров'я пацієнта [1, 15].

Дуже часто виникають труднощі у призначенні оптимального та адекватного лікування у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН), особливо з хронічним гломерулонефритом (ХГН), при якому ХХН прогресує швидко і важко. Прогресування даної ниркової патології залежить часто від впливу на нирки призначеного лікування супутнього захворювання, яке може бути нефротоксичним [1, 15, 18].

У даному випадку непростим поєднанням є ХГН з деформуючим остеоартритом (ДОА). Така поєднана патологія є складною з причини необхідності підбору адекватної знеболювальної терапії ДОА та збереження функції нирок, так як оптимальна знеболююча терапія часто є нефротоксичною [1, 5].

Наявність ниркової патології при ДОА підвищує чутливість нирок до нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та ризик швидкого зниження функції нирок [5, 6].

Патологія нирок в таких випадках часто є медикаментозно індукована, тобто виникає внаслідок негативної дії засобів протизапальної та знеболювальної терапії ДОА [5, 12].

У даний час великою проблемою наукового пошуку є адекватна та ефективна протизапальна і знеболювальна терапія ДОА у хворих з прогресуючими хворобами нирок, таких як ХГН. Корекція та оптимізація

комплексного лікування хворих на ХГН та ДОА наразі залишаються недостатньо вивченими [1, 2,19].

Виходячи з вищезазначеного нами було визначено мету і завдання даного дослідження.

**Мета дослідження:** обґрунтувати особливості вибору та призначення нестероїдних протизапальних препаратів у хворих хронічну хворобу нирок, поєднану з остеоартритом.

#### **Завдання дослідження**

1. За даними історій хвороб вивчити особливості клінічного перебігу хронічної хвороби нирок І ст., поєднаної остеоартритом у хворих, які приймали диклофенак.
2. Оцінити за даними історій хвороб особливості клінічного перебігу хронічної хвороби нирок І ст., поєднаної остеоартритом у хворих, які приймали ацеклофенак.
3. Вивчити за ретроспективними даними особливості клінічного перебігу хронічної хвороби нирок І ст., поєднаної остеоартритом у хворих, які приймали мелоксикам.
4. Обґрунтувати вибір НПЗП для комплексної протизапальної терапії хворих на остеоартрит з наявністю хронічної хвороби нирок І ст.

*Об'єкт дослідження-* хронічна хвороба нирок, поєднана з остеоартритом.

*Предмет дослідження* - обґрунтування оптимізації прийому НПЗП у хворих на хронічну хворобу нирок, поєднану з остеоартритом.

#### **Методи дослідження**

Завдання вирішено із застосуванням методик, що включали вивчення ретроспективних даних анамнезу, об'єктивних даних, клініко-лабораторних показників (загальний клінічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, протеїнограма, вміст в крові сечовини, креатиніну), швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), результатів інструментальних методів

дослідження (ультразвукове дослідження нирок, рентгенологічне дослідження суглобів) та обробка статистичних даних ретроспективного дослідження.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше проведено порівняльну характеристику впливу диклофенаку, ацеклофенаку та мелоксикаму у якості протизапальної комплексної терапії хворих на остеоартрит з наявністю ХХН І ст. за даними ретроспективного дослідження.

Вперше обгрунтовано особливості оптимального призначення НПЗП у хворих на остеоартрит з наявністю ХХН І ст.

### **Практичне значення отриманих результатів**

В результаті проведеного дослідження поглиблено уявлення про особливості прогресування ХХН у хворих на ДОА за їх поєданого перебігу, що дозволило обгрунтувати особливості оптимального призначення НПЗП у хворих на остеоартрит з наявністю ХХН І ст.

### **Структура та обсяг дослідження.**

Магістерська кваліфікаційна робота викладена на 68 сторінках комп'ютерного друку і складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 101 джерело, з них 6 вітчизняних та 95 зарубіжних авторів.

## Розділ I

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1. Стан проблеми застосування НПЗП сьогодні.

Напевно, жодна людина не може уявити своє життя без знеболювальних препаратів. Адже, існує головний, зубний, біль у суглобах та хребті, навіть за високої температури приймають НПЗП [2, 4, 17].

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) — це група лікарських засобів, що мають знеболювальний, жарознижувальний та протизапальний ефект. Основний механізм дії НПЗП - це пригнічення ферменту циклооксигенази (ЦОГ), який необхідний для реакції перетворення арахідонової кислоти в тромбоксани, простагландини та простацикліни, які в свою чергу, супроводжують запальний процес. Наприклад, тромбоксани мають важливе значення в адгезії тромбоцитів, а простагландини спричиняють вазодилатацію, а також підвищують задану точку температури центру терморегуляції, що знаходиться в гіпоталамусі та відіграють важливу роль у виникненні болю в людському організмі [3, 6, 14, 16].

Відомими є два ізоферменти циклооксигенази: ЦОГ-1 і ЦОГ-2.

ЦОГ-1 – це ізофермент, який постійно синтезується в організмі й відіграє велику роль у підтримці на належному рівні слизової оболонки шлунку та кишківника, а також функції нирок і агрегації тромбоцитів.

ЦОГ-2 - ізофермент, який синтезується тільки під час запальної відповіді.

Переважає більшість НПЗП є неселективними та пригнічують активність як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2. Але саме селективні НПЗП спрямовані на певний вид ЦОГ, що пояснює різноманітні побічні ефекти таких лікарських засобів [1, 6].

Отже, нестероїдні протизапальні препарати є надзвичайно розповсюдженими серед пацієнтів і навіть практично здорових осіб, тому

надзвичайно важливою є обізнаність населення щодо правил їх безпечного застосування.

Профіль безпеки НПЗП є предметом вивчення для фармацевтів і науковців-клініцистів. Численні метааналізи та обсерваційні дослідження присвячені сьогодні цьому питанню, але сучасні методи вивчення є не надто досконалими, а зроблені висновки викликають багатот суперечок. На сьогодні проводиться не один систематичний огляд та вивчається оцінка ризиків, які пов'язані з НПЗП. Деякі результати аналізу є цікавими і несподіваними[4].

Отже, чи всі НПЗП є однаково ефективними? Було проведено більш як 74 рандомізованих контрольованих дослідження за участю загалом 58 556 пацієнтів з остеоартритом. Результати аналізу визначили лідерів. Було продемонстровано, що статистично значиму лінійну залежність «доза — ефект» підтверджено лише для целекоксибу, диклофенаку та напроксену. Цікаво, щодо покращення фізичної функціонального стану, то клінічно значимий ефект застосування даних НПЗП відмічено тільки для диклофенаку в дозі 150 мг/добу [3, 12, 22, 35].

Авторами було зроблено висновок, що диклофенак у дозі 150 мг/добу є найліпшим НПЗП з точки зору зниження інтенсивності болю та покращення фізіологічній функції при ДООА [22, 24, 35].

Доведено, що ефективність диклофенаку перевершила навіть максимальні дози популярних у населення НПЗП: ібупрофену, напроксену і целекоксибу. Потрібно сказати, що для лікування болю еторикокиб у максимальній дозі 60 мг/добу був також ефективним, як диклофенак у дозі 150 мг/добу, але його вплив на фізичну функцію залишається сьогодні невизначеним. Досліджуваний також парацетамол не виявив значимого клінічного ефекту та сьогодні не є рекомендованим для симптоматичної терапії остеоартриту [1, 5, 37, 88].

Неохідно звернути увагу також на такий факт, що відмінності в механізмі впливу можуть визначити і клінічні відмінності.

Потрібно зауважити, що НПЗП - це неоднорідна група ліків за хімічною будовою, які мають спільну рису пригнічувати синтез простагландинів (ПГ) та тромбоксану А шляхом блокади ізоферментів циклооксигенази (ЦОГ).

Широко застосовані НПЗП, які по різному впливають на ізоферменти ЦОГ-1 та ЦОГ-2, мають велике значення у симптоматичній терапії м'язово-скелетного болю, але їх застосування протягом довгого періоду обмежено через їх токсичність, переважно серцево-судинну, шлунково-кишкову та ниркову [21, 32, 47, 55].

НПЗП, які є інгібіторами ЦОГ-2 (коксиби), застосовуються сьогодні як більш безпечна альтернатива традиційним НПЗП. Вони мають менш токсичний вплив на шлунок, але їх застосування може спричиняти розвиток серцево-судинних подій [38, 52, 83, 99].

Отже, наявність відмінностей механізмів впливу НПЗП спричиняє різний вплив щодо їх ефективності та безпеки.

Неселективні препарати з групи НПЗП, наприклад, ібупрофен і напроксен, а також селективні інгібітори ЦОГ-2, такі як еторикоксиб і целекоксиб – що ж краще і сильніше по дії? Селективність не означає більшу силу впливу: лікарський засіб можна вважати потужним у тому разі, якщо він спроможний пригнічувати 50% наявних ЦОГ-1 і ЦОГ-2 у низьких дозах. До прикладу, еторикоксиб - це селективний інгібітор ЦОГ-2, але він є менш потужним, ніж диклофенак, який сьогодні вважають найпотужнішим інгібітором ЦОГ-2 [4, 23, 39, 77, 81].

Щодо періоду напіввиведення з плазми крові, то якраз дана характеристика має вплив на прояв небажаних явищ. НПЗП можуть викликати кровотечу з шлунково-кишкового тракту (ШКТ) переважно за рахунок блокади ЦОГ-1, що містяться у клітинах поверхневого епітелію ШКТ. Тому вважається, що НПЗП, які тривалий час пригнічують шлункову

ЦОГ-1, є дуже шкідливими для ШКТ. До прикладу, якщо взяти періоди напіввиведення піроксикаму та диклофенаку, що становлять близько 60 хв та 1 год відповідно, то диклофенак, хоча і рахується більш потужним інгібітором ЦОГ-1, має значно менший відносний ризик кровотечі з ШКТ - 3,61 у порівнянні з 8,00 що стосується піроксикаму [5, 17, 28, 31, 56, 72, 97].

Цікаво, що єдиним НПЗП, здатним пригнічувати 95% ЦОГ-1 в тромбоцитах, залишається сьогодні ацетилсаліцилова кислота (АСК), яка незворотно блокує фермент, і якщо застосовувати її в дозі 100 мг/добу щоденно, то такий рівень пригнічення продовжує підтримуватися. Все ж, доведено, що ібупрофен, впливає на здатність АСК незворотно ацетилувати тромбоцитарну ЦОГ-1, а не диклофенак. Такий ефект може знижувати ефект захисту, що виявляє АСК проти ризику атеротромботичних ускладнень. Так, одночасний прийом ібупрофену у хворих з клінічно підтвердженою серцевою недостатністю, яким було застосовано низькодозову терапії АСК, значно підвищував ризик смерті від усіх причин з коефіцієнтом ризику 1,93; 95% з довірчим інтервалом - 1,30–2,87 та від серцево-судинних хвороб відповідно - 1,73; 95% та - 1,05–2,84 у порівнянні з вживанням тільки АСК. Але на відміну від вищевказаного, ніякого впливу на серцево-судинні події не було виявлено при вживанні диклофенаку в комплексі із АСК [4, 30, 33, 67, 82].

Щодо проникнення в синовіальну рідину суглобів, потрібно вказати, що не кожен НПЗП у клінічно достатній кількості проникає у синовіальну рідину суглобів. До прикладу, ібупрофену не властива така функція, на відміну від диклофенаку, який створює дуже високий рівень концентрації у синовіальній рідині, тому навіть при відносно короткому періоді напіввиведення він справляє значно триваліший протизапальний і знеболювальний ефекти у суглобах [7, 37, 85, 92].

Аспект проникнення НПЗП через гематоенцефалічний бар'єр пов'язаний з центральним впливом НПЗП. Диклофенак проходить через

гематоенцефалічний бар'єр аж до спинного мозку, де простагландини, що виробляються нейронами та астроглією, тут же мають велике значення в прояві механізмів центральної сенситизації. Таким чином процес інгібування ЦОГ-1 і ЦОГ-2 в центральній нервовій системі посилює їх периферичний ефект. Знову ж таки, дану синергію має диклофенак - знеболення внаслідок протизапальної його дії підсилюється центральним знеболюючим ефектом [4].

Щодо серцево-судинної системи, потрібно відмітити, що ускладнення у даній системі органів можна пояснити даними механізмами при застосуванні НПЗП:

1) пригнічення судинорозширюючого ефекту простагландинів I<sub>2</sub> та E<sub>2</sub> в ендотелії у сторону переважання вазоконстрикторного тромбоксану A<sub>2</sub>, що спричиняє протромботичний ефект;

2) затримка води і натрію, що відбувається при інгібуванні ЦОГ та має властивість погіршувати серцеву недостатність, підвищувати артеріальний тиск і ремоделювання шлуночків серця [4, 34, 53, 63, 72].

На сьогодні проведено також дослідження судинних ефектів коксибів і високих доз часто вживаних населенням НПЗП, таких як диклофенак, ібупрофен, напроксен, у пацієнтів похилого віку з наявністю захворювань суглобів. Диклофенак, коксиби та ібупрофен продемонстрували схожий відносний ризик настання серцево-судинних ускладнень у розмаху 1,37–2,49.

Але було доведено, що у хворих з низьким так званим персональним ризиком прогнозований абсолютний ризик значних судинних ускладнень був низьким (2 на 1000 при прийомі коксибів, диклофенаку та ібупрофену і 0 на 1000 при прийомі напроксену), у випадку хворих з високим персональним ризиком даний абсолютний ризик зростав та був таким як при прийомі високих доз диклофенаку та коксибів, тобто 8 на 1000 та 7 на 1000

відповідно, для ібупрофену - 9 на 1000, для високих доз напроксену - 1 на 1000 відповідно [9, 44, 64, 82, 98].

Звичайно можливим є зменшення ризику серцево-судинних подій внаслідок прийому НПЗП при дотриманні рекомендованих доз та тривалості лікування і прийом курсів терапії з достатніми періодичними перервами [1].

Існує три основних механізми прогіпертензивного ефекту НПЗП:

- затримка натрію та хлору, посилення реабсорбції води в дистальному відділі збірних канальців, що спричинене антидіуретичним гормоном;
- блокада судинорозширюючого ефекту ПГ E2 та ПГ I2 в нирках;
- порушення балансу вісі ренін-ангіотензин-альдостерон, що в нормі регульована синтезом ейкозаноїдів у місцевих судинах і канальцях.

Не виявляли ніякого впливу на артеріальний тиск тільки при прийомі АСК і коксибів. Щодо неселективних НПЗП – тільки ібупрофен та індометацин підвищували ризик гіпертензії у хворих з ДОА, але не диклофенак [13, 49, 69, 95, 100].

Щодо шлункових подій, найчастіше, звичайно, порушеннями, що пов'язані з лікуванням НПЗП, є пошкодження слизової оболонки шлунка від проявів диспепсії до появи виразок та їх ускладненнями. Кровотеча є найнебезпечнішим ускладненням НПЗП-індукованого ураження слизових оболонок ШКТ з частотою появи 1–2% на рік.

На сьогодні немає заходів, що мають відношення до дієти чи поведінки пацієнта, які можуть запобігти ураженню шлунково-кишкового тракту, спричиненого НПЗП. При виборі НПЗП для терапії хворих за наявності виразкової хвороби в анамнезі, потрібно надавати перевагу препаратам з найнижчим ризиком ШКТ-подій, або додавати до НПЗП комплексно інгібітори протонної помпи [4, 88, 93, 96].

Встановлено так звану шкалу ризику для різних традиційних серед населення НПЗП - ібупрофену, диклофенаку, напроксену, кетопрофену, індометацину, піроксикаму та азапропазону. Азапропазон і піроксикам мали

найвищий ризик ШКТ-кровотечі з коефіцієнтом ризику - 23,4–31,5 та 13,7–18 відповідно, але у диклофенаку та ібупрофену виявили найнижчий ризик - 3,9–4,2 та 2,0–2,9 відповідно.

Дуже рідко відмічено печінкову токсичність НПЗП. Але виявлено, що високі дози парацетамолу, наприклад 4 г/добу, можуть викликати гостре ураження печінки. Відзначається також, що відносний ризик печінкової дисфункції, до прикладу, підвищення трансаміназ у крові, був найвищим для німесуліді - 2,2 порівняно з диклофенаком -1,5 [16, 41. 64, 78].

Пригнічення ендогенних чи запальних ниркових простагландинів сімейства ейкозаноїдів, які беруть участь у регуляторних процесах мікроциркуляції, реабсорбції води та електролітів, лежить в основі виникнення побічних змін з боку нирок під час прийому НПЗП. Аналіз проведених досліджень виявив статистично значимий ризик гострого ураження нирок у хворих, що приймали індометацин, піроксикам, ібупрофен, напроксен і суліндак, у порівнянні з пацієнтами, які не приймали НПЗП. При дослідженні інших препаратів, зокрема диклофенаку, мелоксикаму і целекоксибу, підвищення ризику не відмічалось [17, 22, 67, 82].

Отже, доказова база вважає наразі - «диклофенак — золотий стандарт НПЗП». Диклофенак може бути обґрунтованим вибором НПЗП для лікування ДОА у плані зменшення болю та, навіть, покращення функціонального стану суглобів.

Доведено, що диклофенак не пригнічує кардіопротективних ефектів низьких доз АСК, є майже нейтральним щодо функціонального стану нирок, не має гіпертензивного ефекту. Шлунково-кишкова переносимість диклофенаку можна співставити з відповідною переносимістю целекоксибу, і вона є набагато кращою, ніж у ібупрофену та напроксену.

## **2. Ускладнення при застосуванні НПЗП.**

У більшості пацієнти добре переносять НПЗП. Але інколи при їх застосуванні можуть виникати побічні ефекти. Найчастіше зустрічаються побічні реакції з боку ШКТ, що спричинені інгібуванням ЦОГ-1 і перешкоджає синтезу простагландинів, які захищають слизову оболонку ШКТ. Короткострокове вживання НПЗП може стати причиною розладів травлення у вигляді диспепсії. Довгострокове застосування НПЗП чи вживання даних препаратів у високих дозах, може спричинити виразкову хворобу та кровотечі з шлунку чи кишківника. Такі ушкодження можуть частіше зустрічатися у хворих, які з обтяженим анамнезом по пептичній виразці. Це є більш властивим для ЦОГ-1, але застосування селективних НПЗП для ЦОГ-2 є доброю альтернативою з меншим ризиком таких уражень.

Також можуть зустрічатися побічні реакції з боку сечостатевої системи, в основному нирок та зумовлені тим, що ЦОГ-1 і ЦОГ-2 сприяють синтезу ПГ, які мають велике значення у нирковій гемодинаміці. Але при нормальній функціональній роботі нирок пригнічення виробки ПГ не є проблематичним. Але у хворих з порушенням функціонального стану нирок вищезгадані ПГ мають надзвичайно більше значення і можуть стати джерелом проблем з нирками, якщо їх кількість функціонуючих ниркових функціональних одиниць (клубочків) зменшиться внаслідок застосування НПЗП. У такому випадку можуть виникати ускладнення - гостра ниркова недостатність, порушення водно-електролітного гомеостазу, папілярний нирковий некроз та інтерстиціальний нефрит [1, 18, 36, 46, 61, 77].

Вплив НПЗП на роботу серцево-судинної системи може бути у вигляді артеріальної гіпертензії, інфаркту міокарда, тромбоемболії та навіть фібриляції передсердь. За результатами деяких наукових досліджень, диклофенак найчастіше негативно впливає на роботу серцево-судинної системи [1, 4, 23, 51].

Найрідше зустрічається негативний вплив на гепатобіліарну систему при довготривалому застосуванні НПЗП та ще й у високих дозах. Але за даними

деяких наукових досліджень саме диклофенак спричиняє найвищу гепатотоксичність[2, 16, 54] .

З боку центральної нервової системи токсичність НПЗП може бути у вигляді сонливості, сплутаності свідомості, ністагму, розмитості зору, диплопії, головного болю та шуму у вухах. Саме високі дози АСК часто можуть спричинити такий ефект. Вищесказані симптоми зазвичай зникають при зниженні дози НПЗП [3, 29, 57].

Алергічні та анафілактоїдні реакції з боку шкіри та дихальної системи у вигляді кропив'янки та респіраторних захворювань, найчастіше внаслідок прийому АСК також мають місце при застосуванні НПЗП [41, 53, 72].

Необхідно правильно вживати НПЗП при різних медичних нозологіях. Наприклад, при наявності артеріальної гіпертензії використання будь-яких селективних чи неселективних НПЗП може спричинити втрату контролю артеріального тиску. За потреби в такому випадку НПЗП потрібно вживати в найнижчій ефективній дозі та протягом найкоротшого періоду. При нагальній потребі застосування високих доз НПЗП при даній патології тривалий час, необхідно ретельно контролювати АТ з можливістю корекції та заміни обраних антигіпертензивних препаратів[9, 28, 75] .

Необхідно зазначити, що пацієнти з групи ризику або з наявністю серцево-судинного захворювання, мають високий ризик виникнення серцевих нападів під час застосування НПЗП. Це може бути важливим для осіб, котрі мають в анамнезі серцевий напад, стенокардію, стентування, шунтування артерій, інсульт або атеросклероз артерій головного мозку. У таких випадках також потрібно при можливості обходитися без НПЗП, але якщо це неможливо, слід приймати найменшу ефективну дозу НПЗП протягом найменшого періоду часу. Але це не стосується пацієнтів, які приймають низькі дози АСК з метою лікування чи профілактики інфаркту та інсульту. Слід пам'ятати про те, що застосування будь-якої дози АСК у поєднанні з НПЗП має високий ризик кровотеч [3, 43, 46].

За наявності у пацієнта виразкової хвороби в анамнезі, існує ризик виникнення нової виразки під час прийому НПЗП. У такому разі необхідно приймати додатково противиразкові препарати, а саме інгібітори протонної помпи. При застосуванні НПЗП ефективним є в комплексну терапію включати високі дози блокаторів H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів (фамотидин) чи звичайні дозис інгібіторів протонної помпи (омепразол, оmez, пантопразол, нольпаза та інш.) [44, 57, 74].

Пацієнти, які приймають з тих чи інших причин діуретики в комплексній терапії, мають високий ризик виникнення ушкодження нирок під час додавання в лікувальну програму НПЗП [7, 66, 92].

При проведенні лікувальної програми з використанням антикоагулянтів (варфарин, гепарин), прийом НПЗП або АСК можуть спричинити виникнення кровотеч. В таких випадках целекоксиб може стати препаратом вибору.

Використання НПЗП у вагітних жінок впродовж третього триместру вагітності, за даними деяких наукових досліджень, може мати підвищений ризик ускладнень саме у новонародженого. Але у той же час, НПЗП безпечні для застосування під час грудного вигодовування [8, 48, 61, 77].

### **3. Вплив НПЗП на функцію нирок.**

Останній час питання нефротоксичності НПЗП є предметом вивчення і на нього звернено дедалі більше уваги, адже НПЗП-індуковані ураження нирок є по суті, неспецифічними з точки зору клініки з великою різноманітністю симптомів, дуже часто з довготривалим латентним перебігом, що надзвичайно ускладнює своєчасну їх діагностику та лікування. Такі ушкодження нирок нерідко виявляються вже на стадії незворотних змін, швидко прогресують [1].

НПЗП-індуковані ушкодження нирок можуть проявлятися як водно-електролітні порушення у вигляді затримки натрію і води, гіперкаліємії,

гемодинамічно індуковане гостре ушкодження нирок як гемолітико-уремічний синдром (ГУС), інтерстиціальний нефрит, некроз ниркових каналців - папілярний некроз та хронічна хвороба нирок (ХХН) [10, 83, 87] .

Необхідно відмітити, що гостре ушкодження нирок піддається лікуванню і може бути зворотнім, його симптоми повільно зникають після припинення прийому НПЗП. Втім, тривале та/або безконтрольне застосування НПЗП без врахування факторів ризику у деяких хворих може спричинити розвиток ХХН чи навіть, летальний кінець [1, 44, 85].

Для того, щоб зрозуміти, як саме реалізується нефротоксичний ефект НПЗП, потрібно згадати основний механізм дії цієї групи препаратів.

Фармакодинаміка НПЗП проявляється пригніченням активності циклооксигенази (ЦОГ) – основного ферменту метаболізму арахідонової кислоти і, внаслідок цього, зниженням вироблення ПГ. В людському організмі існують дві ізоформи даного ферменту – ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Вони мають різні точки прикладання: ЦОГ-1 відповідає за вироблення ПГ, що беруть участь у захисті слизової оболонки ШКТ, регуляції функції тромбоцитів і ниркового кровотоку; ЦОГ-2 більшою мірою задіяна у синтезі ПГ при запаленні. Саме в нирках ЦОГ-1 насамперед контролює фільтраційну функцію, а ЦОГ-2 відповідає за виділення натрію та води [5, 64, 75].

Таким чином, враховуюче вищевказане, можна виділити декілька механізмів негативного впливу НПЗП на нирки.

По-перше, шляхом блокади синтезу ПГ НПЗП спричиняють звуження судин і погіршення ниркового кровотоку, що призводить до розвитку ішемії, зниження ШКФ і зменшення об'єму діурезу. Це може призводити до розвитку порушень водно-електролітного гомеостазу - затримки води, набряків, гіпернатріємії, гіперкаліємії, зростання вмісту креатиніну в плазмі крові, підвищення АТ [15, 33, 38].

По-друге, НПЗП мають прямий вплив на паренхіму нирок, спричиняючи розвиток інтерстиціального нефриту.

Повністю механізм його патогенезу такого впливу на сьогодні залишається невідомим, але вважають, що в його основі закладена реакція гіперчутливості. Інтерстиціальний нефрит клінічно проявляється порушенням реабсорбції білка і натрію, розвитком набряків, підвищенням артеріального тиску, еритроцитурією і протеїнурією [1, 92].

Провокуючими факторами ризику розвитку нефротоксичного впливу НПЗП є:

- вік пацієнта >65 років;
- наявність цирозу печінки;
- ниркова патологія в анамнезі (ХХН з ШКФ 59-30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і нижче), коли є надзвичайно високий ризик виникнення ускладнень з боку нирок при прийомі високих доз НПЗП;
  - ШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, коли варто уникати прийому будь-яких НПЗП;
  - зменшення ОЦК;
  - попередній довготривалий прийом НПЗП;
  - комплексне застосування діуретиків, інгібіторів АПФ та БРА.

На сьогодні не отримано однозначної відповіді на запитання - які НПЗП мають найбільший нефротоксичний вплив, а які є відносно безпечними для нирок.

Усі НПЗП без винятку, незалежно від їх селективності, можуть тією чи іншою мірою негативно впливати на функцію нирок. Але ризик ушкодження нирок зростає у хворих, які приймають НПЗП із довготривалим періодом напіввиведення. Остарні дослідження, в яких порівнювали вплив селективних (мелоксикам, німесулід, целекоксиб) і неселективних (диклофенак, ацеклофенак, ібупрофен, кетопрофен, піроксикам, метамізол натрію) інгібіторів ЦОГ-2, показали, що всі без винятку НПЗП мають який-небудь особливий свій нефротоксичний вплив, тобто мається на увазі, що розробка та впровадження селективних інгібіторів ЦОГ-2 не вирішила

проблеми нефротоксичності. НПЗП із довготривалим періодом напіввиведення (мелоксикам, піроксикам, целекоксиб) мають натомість більшу нефротоксичність порівняно із препаратами з коротшим періодом напіввиведення (диклофенак, індометацин, метамізол натрію, кетопрофен, німесулід, ібупрофен, ацеклофенак) [2, 19, 24].

Доведено також, що прийом НПЗП, незалежно від їхньої хімічної структури та селективності, а залежно від тривалішого періоду напіввиведення і вищої дози, значно підвищує ризик розвитку ХХН (Musu M. et al., 2011; Chiu H.Y. et al., 2015).

Було визначено, що щоденний прийом НПЗП з терміном більше 1 року підвищує ризик виникнення ХХН (Melgaco S.S.C. et al., 2010).

Українськими науковцями було проведено нове порівняльне дослідження нефротропних ефектів сучасних НПЗП. В дослідження було включено диклофенак натрію, піроксикам, індометацин, мелоксикам та целекоксиб. Результати роботи показали, що під впливом індометацину відбулося достовірне погіршення функціонального стану нирок у щурів. Така ж дія була виявлена у піроксикаму. Мелоксикам та диклофенак натрію виявили помірний нефротоксичний ефект. При застосуванні щурам целекоксибу виявили погіршення функціонального стану нирок, але зміни у підрахунках були недостовірними. Отже, було розподілено НПЗП за рівнем нефротоксичності: індометацин > піроксикам > мелоксикам > диклофенак > целекоксиб [3, 38, 49].

Науковцями Великої Британії було також проведено порівняльний аналіз нефротоксичності найбільш вживаних НПЗП за допомогою методу «випадок-контроль» за участю 386 916 осіб віком від 50 до 84 років. Результати даного дослідження показали найбільш високий ризик виникнення нефротоксичного впливу у мелоксикаму.

Звичайно, було цікавим визначити найбільш виражені протизапальний та знеболювальний ефекти у окремих НПЗП. Для уникнення негативного

ефекту НПЗП на функцію нирок потрібно застосовувати такі препарати, за допомогою яких можна швидко та ефективно, з малими дозами, досягти необхідного протизапального та знеболювального ефекту. За ступенем протизапальної активності НПЗП розподілено у порядку зниження дії - індометацин > диклофенак натрію > піроксикам > напроксен > ібупрофен > ацетилсаліцилова кислота; а за ступенем знеболювальної дії - диклофенак натрію > індометацин > піроксикам > напроксен > ібупрофен > ацетилсаліцилова кислота [4, 49].

На сьогодні доведено, що диклофенак натрію володіє найбільш вираженими протизапальними та знеболювальними властивостями, і це допомагає при вживанні навіть його низьких доз швидко досягти необхідного терапевтичного ефекту. У наукових дослідженнях було продемонстровано, що пероральне застосування навіть невисоких доз диклофенаку (25 мг) було ефективним щодо зникнення гострого післяопераційного болю, а зниження дози диклофенаку при внутрішньовенному введенні з 75 до 37,5 мг не спричиняло посилення болю в даного хворого [73, 82].

Надзвичайно важливим є підбір НПЗП для хворих з поєднаними та коморбідними патологічними станами.

НПЗП непогано переносяться хворими з нескладним поєднанням патологічних станів. Але в осіб з багатьма супутніх захворювань (переважно у пацієнтів старшого та похилого віку) НПЗП можуть спричинити ускладнення з боку як нирок, так і серцево-судинної системи. НПЗП, як відомо, має здатність збільшувати ризик кардіоваскулярних подій шляхом підвищення ризику розвитку тромбозу. Є така закономірність - чим вищий рівень інгібування ЦОГ-2 і нижчий рівень інгібування ЦОГ-1, тим значущою є ймовірність розвитку тромбозу. За ступенем селективності відносно ЦОГ-2 НПЗП можна розподілити таким чином (у порядку зниження селективності) - целекоксиб > німесулід > диклофенак > ацетилсаліцилова кислота. Проведений метааналіз 31 великомасштабного рандомізованого

контрольованого дослідження, в яких вивчали сім різних НПЗП, показав, що для диклофенаку відносний ризик інфаркту міокарда не перевищує такого порівняно з плацебо. Для інших НПЗП цей показник був вищим за плацебо: ібупрофен – 1,61; целекоксиб – 1,35; рофекоксиб – 2,12; луміракоксиб – 2,0.

Доведено, що при призначенні НПЗП слід ретельно збирати анамнез пацієнта з приводу супутніх захворювань і препаратів, які він приймає. ЛЗ даної групи мають здатність послаблювати дію діуретиків та антигіпертензивних препаратів. В осіб з порушенням функції нирок (зневоднені хворі або особи похилого віку, у яких функція нирок знижена) одночасне застосування іАПФ або БРА з НПЗП може призвести до подальшого погіршення функції нирок і ризику розвитку ГУС. Необхідно розглянути можливість тимчасової відміни вже призначених хворому лікарських засобів цих груп та заміну їх блокаторами кальцієвих каналів. У пацієнтів з АГ необхідним є ретельний контроль АТ і, за потреби, корекція дози антигіпертензивних препаратів [4, 39, 42, 50].

На даному етапі існує розроблений диференційований підхід до безпечного для нирок призначення НПЗП, який враховує недостатню кількість НПЗП.

Даний алгоритм включає:

- Оцінка наявності у пацієнта факторів ризику нефротоксичної дії НПЗП;
- Визначення рівня креатиніну крові та розрахунок ШКФ;
- Розгляд можливості тимчасової відміни іАПФ і діуретика та призначення антагоніста кальцію, за наявності зниженої ШКФ та підвищеного АТ;
- Вибір препарату, який повинен забезпечувати добрий і швидкий знеболюючий та протизапальний ефекти за використання найнижчих ефективних доз, повинен мати короткий період напіввиведення та для уникнення негативного впливу з боку серцево-судинної системи, бути неселективним стосовно ЦОГ-2, наприклад диклофенак натрію [11, 61] .

- Робота з пацієнтом з приводу важливості достатнього вживання рідини, прийому препарату після їди й на необхідності помірного обмеження кількості солі в раціоні.

- Після завершення курсового застосування НПЗП повторне визначення рівня креатиніну крові та розрахунок ШКФ для підтвердження відсутності ушкодження нирок у пацієнта.

Підсумовуючи наведені дані, ми бачимо, що на сьогодні вибір падає на диклофенак натрію з метою знеболення та усунення запалення у пацієнтів з скомпрометованими нирками та супутніми захворюваннями, що вбачають найбільш оптимальним вибором, не зважаючи на недостатню кількість досліджень з порівняльними характеристиками.

## **Розділ II**

### **МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

При виконанні роботи вивчали методом ретроспективного аналізу дані анамнезу, клінічних аналізів крові. Бралося до уваги загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, у т.ч. та сечі сечовину, креатинін, загальний білок крові, а також аналізи сечі – значення добового діурезу, протеїнурії, гематурії, ШКФ. Звертали увагу на рівні АТ. За кількістю білка в сечі розрізняли мінімальну, помірну та значну протеїнурію при обробці аналізу на добову протеїнурію - відповідно до 1 г, від 1 до 3 г та більше 3 г. Аналогічно вивчали гематурію за пробою А.З. Нечипоренко: мінімальна з вмістом еритроцитів до  $10 \times 10^6$ /л, помірна - від  $10 \times 10^6$ /л до  $30 \times 10^6$ /л і значна – більше  $30 \times 10^6$ /л.

Вивчали також дані ультразвукового дослідження нирок та рентгенологічного дослідження суглобів.

Методика ретроспективного аналізу є надзвичайно виправданою тому, що цей метод дозволяє скласти всебічне уявлення про закономірності розвитку патологічного процесу, оцінюючи стан пацієнта в часі.

Ретроспективний аналіз – вид діагностики, що являє собою систему методів розпізнавання конкретних проявів патологічного процесу за проміжок тривалого часу та встановлення причин і умов його розвитку і прогресування. Ретроспективний аналіз також може оцінювати місце даної патології в структурі загальної патології населення та її соціально-економічну значущість за обраний період часу.

Для реалізації поставленої мети за допомогою для ретроспективного аналізу було відібрано 87 історій хвороб хворих з ХХН I ст. та з поєднаною патологією з ДОА, що знаходились на стаціонарному лікуванні у нефрологічному відділенні ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» та карточки з консультативної поліклініки м.Чернівці у 2020-2025 р.р.

Діагноз хворих у дослідженні повністю відповідав виставленому діагнозу в історії хвороби.

Пацієнтів, які вивчалися за історіями хвороб, розподілено на 2 групи: I – 25 хворих на ХГН I ст. без супутньої патології; II група – 22 хворих з хронічним гломерулонефритом та супутнім остеоартритом, що приймали диклофенак; III група – 19 хворий на ХГН та супутній ДОА, що приймали ацеклофенак. IV група – 21 хворих на ХГН та супутній ДОА, що приймали мелоксикам. Пошук і оцінювання історій хвороб проводилися з глибиною 5 років. Дизайн включення знеболювальної протизапальної терапії за даними історій хвороб подано на рисунку 2.1.

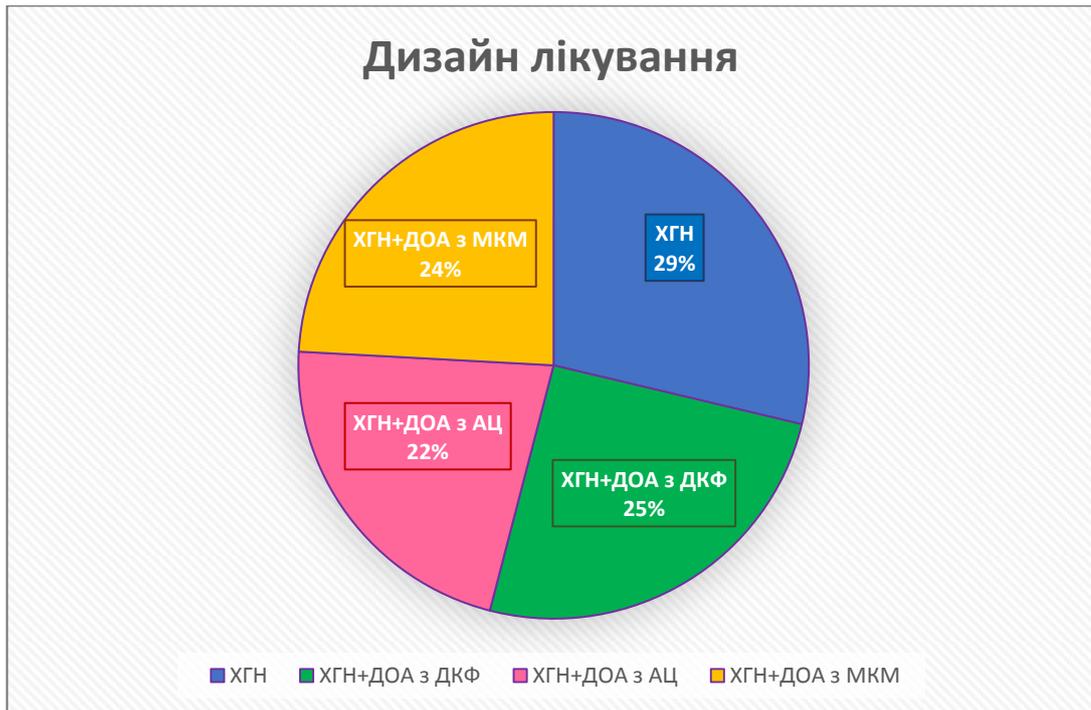


Рис. 2.1. Дизайн розподілу знеболювальної протизапальної терапії за даними історій хвороб.

До дослідження було обрано історії хвороб пацієнтів з ХГН, що мали ХХН I ст. без нефротичного синдрому, з наявністю артеріальної гіпертензії I-II ступеня. Було відібрано історії хвороб з супутнім остеоартритом I-II рентгенологічної стадії.

За даними анамнезу відбирали тільки первинний остеоартрит із звичайними клінічними проявами - артралгією, обмеженням мобільності суглобу, крепітаціями та вторинними запальними змінами (наприклад, ексудатом у суглобі) різного ступеня вираженості, без загальносистемних проявів.

Отже, критеріями включення у дослідження були: ХХН I ст. гломерулонефрит без ДОА та ХХН I ст. з первинним ДОА I-II рентгенологічної стадії.

Критеріями виключення були: нефротичний синдром, АГ III ступеня, системні захворювання сполучної тканини, туберкульоз, інтерстиціальний

нефрит, пієлонефрит, цукровий діабет, вторинний ДОА, відсутність больового синдрому, псоріаз, подагра, гемохроматоз.

Всім хворим з ХХН та наявністю ДОА проводили лікування згідно відповідних уніфікованих клінічних протоколів первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги.

За даними історій хвороб пацієнтів знеболювальна та протизапальна терапія ДОА проводилась наступним чином (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Дизайн знеболювальної та протизапальної терапії хворих на ХХН з  
ДОА

Хворі на ХХН I ст. (n=87)			
I група (n=25)	II група (n=22)	III група (n=19)	IV група (n=21)
Лікування ХХН згідно протоколу	Диклофенак по 75 мг 1 раз на день після їжі	Ацеклофенак по 100 мг 1 раз на день після їжі	Мелоксикам по 15 мг 1 раз на день після їжі

Статистична обробка виконана на персональному комп'ютері на базі процесора IntelCeleron, використовували програму для проведення медико-біологічних досліджень «BioStat». Спочатку ми перевіряли дані на нормальність розподілу, використовуючи при цьому критерій Уїлкі-Шапіро, після чого використовували критерій Стьюдента.

### **Розділ III**

## **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

### **3.1. Характеристика клінічного стану пацієнтів при поступленні в стаціонар (за даними ретроспективного дослідження).**

Результати проведеного дослідження показали клінічну симптоматику пацієнтів при поступленні, перед обстеженням, яке в подальшому було проведено.

Необхідно відмітити, що вік хворих коливався від 54 до 79 років. Розподіл хворих за віком проводився згідно з розподілом за віковими групами

Американської асоціації геронтологів. Серед пацієнтів переважали особи старшої вікової групи, яка відповідає у вищевказаній класифікації групі раннього періоду старості. Розподіл пацієнтів за віком подано у табл. 3.1.1.

Таблиця 3.1.1

**Розподіл хворих на ХХН з ДОА за віком**

Кількість хворих	<i>Вікові групи</i>			
	45-64 роки (середній вік)	65-74 роки (ранній період старості)	Більше 75 років (похилий вік)	Всього
Абсолютна	7	66	14	87
%	8,0	75,9	16,1	100,0

Серед обраних пацієнтів переважали жінки - чоловіків було 10,34% (9 осіб), жінок – 89,66% (78 осіб).

Кількість уражених суглобів у пацієнтів відрізнялася. Розподіл за даною ознакою подано у рис. 3.1.1.



Рис. 3.1.1. Розподіл пацієнтів з ДОО за ураженням суглобів.

Отже, за нашими підрахунками ДОО кульшового суглобу (коксартроз) виявляли у 25 пацієнтів (29%), ДОО колінного суглобу (гонартроз) – відповідно у 32 пацієнтів (37%), ДОО суглобів кистей рук – у 6 пацієнтів (7%), ДОО суглобів хребта (спондилоартроз) – у 7 пацієнтів (8%), ДОО інших суглобів: в тому числі плечового, акроміально-ключичного, крижово-клубового, гомілковостопного, скронево-нижньощелепного суглобу, суглобів стопи (т. зв. вальгусна деформація першого пальця стопи або ригідність першого пальця стопи, молоткоподібні пальці стопи) – 11 пацієнтів (12%), поліартритична форма, коли були уражені суглоби у  $\geq 3$  вищевказаних основних локалізаціях – 6 пацієнтів (7%).

При ретельному аналізі клінічного перебігу ДОО у досліджуваних хворих за даними історій хвороб було виявлено, що прояви скутості уражених суглобів були вираженішими у хворих з коксартрозом та поліартритом, але будь-яких відміток про залежність вираженості больового синдрому від особливостей перебігу ХХН не було виявлено.

Нами було ретельно вивчено виявлення окремих нефрологічних симптомів у хворих на ХХН І ст. без поєднання та з поєднанням з супутнім ДОА, що подано у таблиці 3.1.2.

Відмічено, що у пацієнтів з ХХН та супутнім ДОА ниркові показники дещо відрізнялися від даних хворих без супутнього ДОА. Частота виявлення набряків у хворих з ХХН І ст. без ДОА складала 29,3%, що було значно нижче, ніж у відповідних пацієнтів з ХХН І ст. з ДОА (48,9%), а їх локалізація, в основному, спостерігалася на нижніх кінцівках. Головний біль не завжди супроводжувався наявністю АГ, та був наявним у більшості хворих на ХХН з ДОА будь-якої локалізації.

Таблиця 3.1.2

Частота виявлення окремих нефрологічних симптомів у хворих на ХХН з ДОА (n, %)

Клінічні симптоми	Хворі на ХХН з ДОА			
	ХХН І ст. без ДОА (n=25)		ХХН І ст. + ДОА (n=72)	
	Абс.	%	Абс.	%
Болі в попереку	15	60,0	58	80,6
Дизурії	23	72,8	55	76,4
Набряки	16	64,0	68	94,5
Підвищення АТ	19	76,0	66	91,7
Еритроцитурія за Нечипоренко	17	68,0	44	61,2
Протеїнурія добова	23	92,0	71	98,6

Отже, характеризуючи дані таблиці, можна відмітити, що болі в попереку у більшій мірі визначалися у пацієнтів з супутнім ДОА, незалежно від локалізації уражених суглобів, і це була достовірна відмінність ( $p < 0,05$ ). Наявність дизуричного компоненту особливо не відрізнялася в групах з та без ДОА ( $p > 0,05$ ). Наявність набряків усіх локалізацій, в основному нижніх кінцівок, значно відрізнялася у %-відношенні у досліджених груп. Так, у пацієнтів з супутнім ДОА кількість пацієнтів з набряками вірогідно перевищувала таку у хворих без ДОА ( $p < 0,05$ ). Така сама історія і з підрахунком кількості хворих з підвищеним АТ, що показало достовірно вищі показники у хворих з супутнім ДОА ( $p < 0,05$ ). Наявність еритроцитурії та добової протеїнурії не відрізнялася у групах ( $p > 0,05$ ).

ШКФ за даними історій хвороб, при поступленні дещо відрізнялася у пацієнтів з ХХН з ДОА та без супутнього ДОА. Дані підрахунків подано на рисунку 3.1.2.



Рис. 3.1.2. Показники ШКФ у пацієнтів з ХХН та ДОА при поступленні в стаціонар.

Необхідно відмітити, що з даних анамнезу майже всі пацієнти з ДОА приймали НПЗП вдома, але не систематично і з різних груп.

Отже, з рисунка видно, що рівень ШКФ у хворих на ХХН з ДОА при поступленні в стаціонар ( $90,0 \pm 3,2$  мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ пл.) дещо відрізнявся від відповідних його значень у пацієнтів без ДОА ( $115,0 \pm 4,5$  мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ пл.) і це було вірогідним ( $p < 0,05$ ).

При кількісній характеристиці вмісту креатиніну крові дані були схожими по суті з попередніми при характеристиці ШКФ (рис. 3.1.3).



Рис. 3.1.3. Кількісна характеристика вмісту креатиніну крові у хворих на ХХН з ДОА (вихідні дані).

Характеризуючи рисунок, можна відмітити вірогідну різницю між рівнями креатиніну крові у пацієнтів при поступленні в стаціонар: ХХН без ДОА – ( $108,1 \pm 5,5$  мкмоль/л), а при ХХН+ДОА – ( $76,0 \pm 7,2$  мкмоль/л) при ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, можна підсумувати результати наших досліджень у хворих при поступленні в стаціонар (за даними історій хвороб), враховуючи

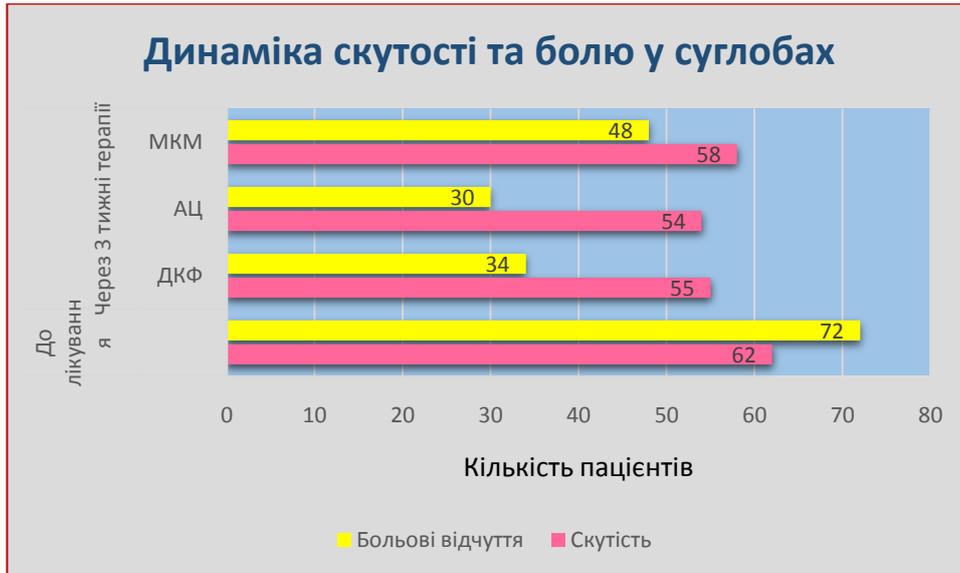
безконтрольний несистематичний прийом НПЗП вдома ще до поступлення в стаціонар:

- у досліджуваних хворих прояви скутості та больові відчуття уражених суглобів були вираженішими у хворих з коксартрозом та поліартритом, при цьому не відмічено залежності вираженості больового синдрому від наявності у пацієнта ХХН I ст.
- болі в попереку у більшій мірі визначалися у пацієнтів з супутнім ДОА, незалежно від локалізації уражених суглобів.
- кількість пацієнтів з ХХН та супутнім ДОА з набряками вірогідно перевищувала таку у хворих без ДОА.
- рівень ШКФ та вміст креатиніну крові у хворих на ХХН з ДОА при поступленні в стаціонар вірогідно відрізнявся від відповідних його значень у пацієнтів без ДОА.

### **3.2. Характеристика клінічного стану пацієнтів на тлі прийому НПЗП (за даними ретроспективного дослідження)**

В результаті вивчення досліджуваних даних при виписці пацієнтів із стаціонару через 3 тижні (в середньому) після проведеного комплексного лікування з включенням НПЗП (диклофенаку, ацеклофенаку та мелоксикаму) ми отримали деякі зміни.

Так, з рисунку 3.2.1. ми бачимо динаміку скутості та болю в суглобах через 3 тижні терапії НПЗП, які застосовувалися хворим.



**Рис. 3.2.1.** Динаміка скутості та больових відчуттів у хворих через 3 тижні терапії з НПЗП.

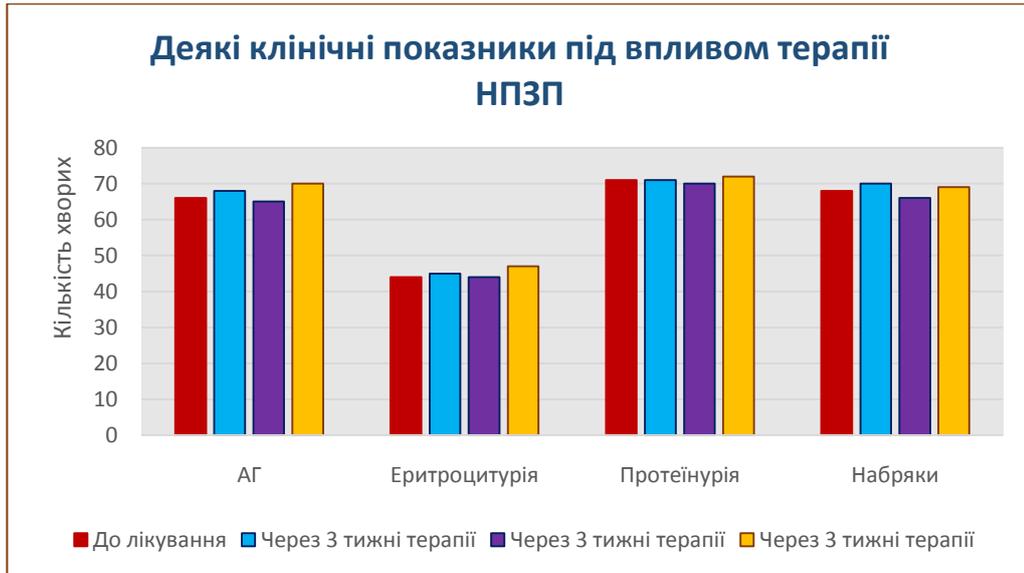
З рисунку видно, що у порівнянні з показниками при поступленні, значно зменшилась кількість хворих зі скутістю та болем.

Особливо це проявилось при прийомі диклофенаку та ацеклофенаку. Звичайно краще зреагували показники больових відчуттів, ніж скутості.

Якщо до лікування у всіх пацієнтів з ХХН та супутнім ДООА відмічались больові відчуття у суглобах, то через 3 тижні 34 пацієнти (47,2%), що приймали ДКФ відмічали значно слабший біль, відповідно група з АЦ – тільки 30 пацієнтів (41,7%), а у групи з МКМ – 48 осіб (66,7%).

Звичайно пацієнти відмічали, що біль став менш інтенсивний та непостійний, але все ж зникнення його відмічалось не в усіх.

На рисунку 3.2.2. видно, як змінювалася кількість пацієнтів з вказаними клінічними симптомами після 3-тижневого застосування НПЗП.



**Рис. 3.2.2.** Динаміка кількості пацієнтів з деякими нирковими клінічними показниками.

З рисунку видно, що кількість хворих з АГ дещо зросла у хворих, що приймали ДКФ та МКМ. Відповідні зміни відбулися і з еритроцитурією – знову МКМ. Протеїнурія – знову МКМ та набряки – ДКФ і МКМ.

Звичайно, зміни незначні по кількості пацієнтів (2-3 пацієнта додалися). Але дуже добре видно тенденцію змін. Тому, необхідно було провести кількісне дослідження прицільно вмісту деяких клінічних показників (табл. 3.2.1).

З даних таблиці видно, що креатинін крові був в межах нормальних величин у всіх пацієнтів як до лікування, так і після 3-тижневої терапії із застосуванням в комплексному лікуванні НПЗП. Але, все ж, слід відмітити вірогідну різницю показників у хворих, що приймали ДКФ ( $89,2 \pm 3,4$  мкм/л) ( $p < 0,05$ ) та МКМ ( $95,3 \pm 6,2$  мкм/л) ( $p < 0,05$ ) з показниками хворих, що приймали АЦ ( $79,1 \pm 3,5$  мкм/л). А якщо ці всі показники порівняти з даними до лікування ( $76,0 \pm 7,2$  мкм/л), то прекрасно видно вірогідну різницю у бік зростання показників креатиніну крові після 3-тижневої терапії у всіх групах лікування, окрім групи з АЦ.

Таблиця 3.2.1

## Динаміка клінічних показників у хворих на ХХН з ДОО після 3-тижневого лікування НПЗП (M±m,n)

Показники	Групи обстежених				
	Історичний контроль (нормальні показники)	До лікув. (n=72)	Через 3 тижні комплексної терапії з НПЗП		
			ДКФ (n=22)	МКМ (n=21)	АЦ (n=19)
Креатинін крові (мкм/л)	60,5±55,5	76,0±7,2	89,2±3,4 <sup>°</sup>	95,3±6,2 <sup>°</sup>	79,1±3,5
Добова протеїнурія (г/добу)	0,033±0,01	1,6±0,2* <sup>°</sup>	1,0±0,5*	1,4±0,2* <sup>°</sup>	0,9±0,2*
Еритроцитурія по Нечипоренко (в 1 мл сечі)	До 500	700,0±100,0*	600,0±100,0	700,0±100,0* <sup>°</sup>	500,0±100,0
ШКФ (мл/хв/1,73м <sup>2</sup> )	90-120	98,0±10,1	95,1±8,2	81,2±2,3	97,9±3,1
Примітка: * - вірогідність у порівнянні з даними до лікування; ° - вірогідність у порівняння з ацеклофенаком;					

Щодо добової протеїнурії, то звичайно, вона знизилась під впливом курсового лікування у всіх хворих на ХХН з ДОА, але, все ж, найбільше та вірогідне зниження даного показника також відбулося у групі з АЦ ( $0,9 \pm 0,2$  г/добу) у порівнянні з даними до лікування ( $1,6 \pm 0,2$  г/добу) ( $p < 0,05$ ); той же показник у порівнянні з групою МКМ ( $1,4 \pm 0,2$  г/добу) ( $p < 0,05$ ), але з групою ДКФ у цьому випадку не було вірогідної різниці ( $1,0 \pm 0,5$  г/добу) ( $p > 0,05$ ).

Еритроцитурія зберігалася у межах норми тільки в групі з АЦ ( $500,0 \pm 100,0$  в 1 мл сечі). У групі з МКМ ( $700,0 \pm 100,0$  в 1 мл) та ДКФ ( $600,0 \pm 100,0$  в 1 мл) показники еритроцитурії дещо підвищилися, не дивлячись на проведення комплексної терапії.

ШКФ також за період 3-тижневого лікування залишалась в межах нормальних величин, але відрізнялася у групах лікування НПЗП. Так, у групі із застосування АЦ рівень ШКФ залишався найвищим ( $97,9 \pm 3,1$  мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ ) у порівнянні з показниками ШКФ у хворих, що приймали МКМ ( $81,2 \pm 2,3$  мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ ) ( $p < 0,05$ ), але в групі з ДКФ показники не відрізнялися достовірно ( $95,1 \pm 8,2$  мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ ) від показників у групі АЦ ( $p > 0,05$ ).

Отже, найкраща клінічна ситуація визначалася у хворих, які лікувалися АЦ. Непогано відреагували на терапію з включенням НПЗП пацієнти з групи ДКФ. Найгірша ситуація була у групі з МКМ, де ниркові показники були у межах норми, але ризик погіршення ситуації у цій групі був найвищим. Тобто, можна з впевненістю сказати, що нирки відреагували найкраще на АЦ.

Після виписки із стаціонару в історіях хвороби нами було знайдено рекомендації щодо подальшого прийому НПЗП короткими курсами по 10 днів з 2-тижневою перервою.

Через 3 місяці ми прагнули віднайти амбулаторні карти чи історії хвороб повторного звернення чи лікування наших пацієнтів для проведення короткого ретроспективного аналізу трішки віддалених результатів комплексного лікування з включенням вищевказаних НПЗП. Звичайно,

вдалося віднайти лікарські документи не всіх хворих, яким було проведено попередній ретроспективний аналіз. Але деякі результати все ж таки, були нами відмічені.

3-місячні ретроспективні дані лікування з НПЗП хворих на ХХН з наявністю ДОА оцінювали за наступними критеріями: кількістю рецидивів, якістю стану клініко-лабораторної ремісії впродовж 3 місяців, вираженістю рецидивів, тривалістю клінічної ремісії.

Було виявлено за анамнестичними ретроспективними задокументованими даними, що показники скутості уражених суглобів були менш виражені, ніж на початку лікування та їх інтенсивність не відрізнялася від застосування окремих НПЗП ( $p > 0,05$ ).

Результати комплексної терапії ХХН з ДОА були позитивними і через 3 місяці, але у тому випадку, якщо хворі дотримувалися рекомендацій при виписці із стаціонару.

Необхідно відзначити, що у 10 пацієнтів з ХХН та ДОА через 3 місяці лікування з включенням ацеклофенаку та курсовим профілактичним лікуванням із застосуванням АЦ, не відмічалось погіршення ні з боку нирок, ні з боку суглобів (болі не турбували, скутість не збільшувалася). Медичні документи решти 9 пацієнтів з даної групи лікування не вдалося віднайти. В лікарню вони не зверталися, у консультативну поліклініку також.

Так, можна відзначити, що під дією ацеклофенаку, який хворі приймали курсами з перервами 2 тижні, або за потребою, відмічалися значно кращі результати дослідження ниркових показників впродовж 3-місячного спостереження. Показники креатиніну зберігалися у межах норми та у межах 3-тижневого контролю ( $78,9 \pm 2,4$  мкм/л) при попередніх 3-тижневих значеннях -  $79,1 \pm 3,5$  мкм/л ( $p > 0,05$ ). ШКФ відповідно також не знижувалася ( $98,2 \pm 2,4$  мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ ) ( $p > 0,05$ ) у порівнянні з попередніми даними ( $97,9 \pm 3,1$  мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ ).

На нашу думку, це обумовлено тим, що ацеклофенак у меншій мірі знижує активність ЦОГ-1, ніж мелоксикам. Для нирок це є позитивним моментом, так як не пригнічується нирковий кровотік, що сприяє збереженню функціональної здатності нирок та сповільненню прогресування ниркової патології.

Показники віддалених наслідків лікування хворих на ХХН з ДОА внаслідок застосування оптимізованого підходу до лікування таких пацієнтів при спостереженні впродовж 3 місяців наведено в таблиці 3.2.2.

Згідно даних таблиці 3.2.2., призначення хворим на ХХН і ст. з супутнім ДОА ацеклофенаку, якщо є потреба, сприяє вірогідному покращенню показників навіть через 3 місяці лікування та протирецидивного лікування з АЦ.

Частота рецидивів за 3 місяці і тривалість ремісії у хворих з ХХН і ст. з супутнім ДОА, що приймали ацеклофенак у комплексній терапії, були набагато кращими, ніж у пацієнтів інших груп лікування із застосуванням НПЗП.

А також кількість рецидивів при проведенні профілактичного курсового лікування із застосуванням досліджуваних НПЗП у хворих на ХХН І ст. з наявністю супутнього ДОА зменшилась в 4 рази ( $p < 0,05$ ) в групі з АЦ, у 2,2 рази ( $p < 0,05$ ) – у групі з ДКФ та в 1,7 рази ( $p < 0,05$ ) у групі з МКМ. А тривалість ремісії подовжилася в 2,25 рази ( $p < 0,05$ ) у групі з АЦ, у 2 рази ( $p < 0,05$ ) у групі з ДФК та в 1,55 рази ( $p < 0,05$ ) у групі з МКМ.

Необхідно відмітити, що показники кількості рецидивів та тривалості ремісії вірогідно відрізнялася у групах лікування на користь ацеклофенаку ( $p < 0,05$ ).

При проведенні аналізу причин виникнення рецидивів у групах хворих на ХХН з супутнім ДОА, що приймали досліджувані НПЗП показав, що у майже у всіх випадках рецидиви виникали разом із зростанням рівня протеїнурії та еритроцитурії.

Таблиця 3.2.2

Порівняльна характеристика 3-місячних результатів лікування хворих на ХХН з ДОА з включенням НПЗП

Критерії ефективності лікування	Хворі на ХХН і ст. з ДОА, n=55			
	До лікування n=55	Через 3 місяці лікування з АЦ n=17	Через 3 місяці лікування з ДКФ n=19	Через 3 місяці лікування з МКМ n=19
Кількість рецидивів за 3 місяців (рази)	2,0±0,08	0,5±0,01*	0,9±0,02*	1,2±0,02*
		p<0,05		
Тривалість ремісії (тижні)	4,04±0,33	9,02±0,13*	8,03±0,10*	6,2±0,24*
		p<0,05		
Примітки: * – вірогідність різниці показників у порівнянні з даними до лікування p - вірогідність різниці показників між групами лікування.				

Характеризуючи рецидиви у пацієнтів з групи з прийомом АЦ у комплексній терапії, загострення з включенням у патологічний процес нирок виявлено у 3 пацієнтів. Потрібно відмітити, що клініка рецидивів була неважкою, загострення було малої інтенсивності без зростання рівня добової протеїнурії.

Результати проведеного дослідження підтвердили той факт, що виникнення загострень та посилення прогресування хронічної хвороби нирок відбувається при порушенні ниркового кровотоку та зниженні ШКФ. Причиною даного процесу є виражену зниження активності ЦОГ-1, особливо при застосуванні в комплексній терапії мелоксикаму.

Таким чином, можна зробити попередні висновки з розділу:

- комплексне лікування хворих на ХХН І ст. з супутнім ДОА з включенням в комплексну терапію курсового прийому ацеклофенаку суттєво покращує результати 3-місячного спостереження щодо лікування таких пацієнтів – зменшує число і тривалість рецидивів та подовжує термін клінічної ремісії даної поєднаної патології.
- виникнення загострень та посилення прогресування хронічної хвороби нирок відбувається при порушенні ниркового кровотоку та зниженні ШКФ. Причиною даного процесу є виражену зниження активності ЦОГ-1, особливо при застосуванні в комплексній терапії мелоксикаму.
- рецидиви захворювання виникають разом із зростанням рівня протеїнурії та еритроцитурії.

## ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У даний час великою проблемою наукового пошуку є адекватна та ефективна протизапальна і знеболювальна терапія ДОА у хворих з прогресуючими хворобами нирок, таких як ХГН. Корекція та оптимізація комплексного лікування хворих на ХГН та ДОА наразі залишаються недостатньо вивченими.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) — це група лікарських засобів, що мають знеболювальний, жарознижувальний та протизапальний ефект. Основний механізм дії НПЗП - це пригнічення ферменту циклооксигенази (ЦОГ), який необхідний для реакції перетворення арахідонової кислоти в тромбоксани, простагландини та простацикліни, які в свою чергу, супроводжують запальний процес. Наприклад, тромбоксани мають важливе значення в адгезії тромбоцитів, а простагландини спричиняють вазодилатацію, а також підвищують задану точку температури центру терморегуляції, що знаходиться в гіпоталамусі та відіграють важливу роль у виникненні болю в людському організмі.

Відомими є два ізоферменти циклооксигенази: ЦОГ-1 і ЦОГ-2.

ЦОГ-1 – це ізофермент, який постійно синтезується в організмі й відіграє велику роль у підтримці на належному рівні слизової оболонки шлунку та кишківника, а також функції нирок і агрегації тромбоцитів.

ЦОГ-2 - ізофермент, який синтезується тільки під час запальної відповіді.

Переважає більшість НПЗП є неселективними та пригнічують активність як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2. Але саме селективні НПЗП спрямовані на

певний вид ЦОГ, що пояснює різноманітні побічні ефекти таких лікарських засобів.

Широко застосовані НПЗП, які по різному впливають на ізоферменти ЦОГ-1 та ЦОГ-2, мають велике значення у симптоматичній терапії м'язово-скелетного болю, але їх застосування протягом довгого періоду обмежено через їх токсичність, переважно серцево-судинну, шлунково-кишкову та ниркову [1].

Останній час питання нефротоксичності НПЗП є предметом вивчення і на нього звернено дедалі більше уваги, адже НПЗП-індуковані ураження нирок є по суті, неспецифічними з точки зору клініки з великою різноманітністю симптомів, дуже часто з довготривалим латентним перебігом, що надзвичайно ускладнює своєчасну їх діагностику та лікування. Такі ушкодження нирок нерідко виявляються вже на стадії незворотних змін, швидко прогресують.

НПЗП-індуковані ушкодження нирок можуть проявлятися як водно-електролітні порушення у вигляді затримки натрію і води, гіперкаліємії, гемодинамічно індуковане гостре ушкодження нирок як гемолітико-уремічний синдром (ГУС), інтерстиціальний нефрит, некроз ниркових каналців - папілярний некроз та хронічна хвороба нирок (ХХН).

У даний час великою проблемою наукового пошуку є адекватна та ефективна протизапальна і знеболювальна терапія поєднаної патології нирок та суглобів, зокрема, ДОА у хворих з прогресуючими хворобами нирок, таких як ХГН. Корекція та оптимізація комплексного лікування хворих на ХГН та ДОА наразі залишаються недостатньо вивченими.

Виходячи з вищезазначеного нами було визначено мету і завдання, на основі чого проведено дане дослідження.

Наукова робота виконана за допомогою методики ретроспективного аналізу історій хвороб пацієнтів. Брили до уваги з дані анамнезу, клінічних аналізів крові - загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, у т.ч. та сечі

сечовину, креатинін, загальний білок рові, а також аналізи сечі – значення добового діурезу, протеїнурії, гематурії, ШКФ. Звертали увагу на рівні АТ. Вивчали також дані ультразвукового дослідження нирок та рентгенологічного дослідження суглобів.

Методика ретроспективного аналізу є надзвичайно виправданою тому, що цей метод дозволяє скласти всебічне уявлення про закономірності розвитку патологічного процесу, оцінюючи стан пацієнта в часі.

Для реалізації поставленої мети за допомогою для ретроспективного аналізу було відібрано 87 історій хвороб хворих з ХХН I ст. та з поєднаною патологією з ДОА, що знаходились на стаціонарному лікуванні у нефрологічному відділенні ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» та карточки з консультативної поліклініки м.Чернівці у 2020-2025 р.р.

Діагноз хворих у дослідженні повністю відповідав виставленому діагнозу в історії хвороби. Пацієнтів, які вивчалися за історіями хвороб, розподілено на 2 групи: I – 25 хворих на ХГН I ст. без супутньої патології; II група – 22 хворих з хронічним гломерулонефритом та супутнім остеоартритом, що приймали диклофенак; III група – 19 хворий на ХГН та супутній ДОА, що приймали ацеклофенак. IV група – 21 хворих на ХГН та супутній ДОА, що приймали мелоксикам. Пошук і оцінювання історій хвороб проводилися з глибиною 5 років.

До дослідження було обрано історії хвороб пацієнтів з ХГН, що мали ХХН I ст. без нефротичного синдрому, з наявністю артеріальної гіпертензії I-II ступеня. Було відібрано історії хвороб з супутнім остеоартритом I-II рентгенологічної стадії.

За даними анамнезу відбирали тільки первинний остеоартрит із звичайними клінічними проявами - артралгією, обмеженням мобільності суглобу, крепітаціями та вторинними запальними змінами (наприклад, екссудатом у суглобі) різного ступеня вираженості, без загальносистемних проявів.

Отже, критеріями включення у дослідження були: ХХН I ст. гломерулонефрит без ДОА та ХХН I ст. з первинним ДОА I-II рентгенологічної стадії.

Критеріями виключення були: нефротичний синдром, АГ III ступеня, системні захворювання сполучної тканини, туберкульоз, інтерстиціальний нефрит, пієлонефрит, цукровий діабет, вторинний ДОА, відсутність больового синдрому, псоріаз, подагра, гемохроматоз.

Всім хворим з ХХН та наявністю ДОА проводили лікування згідно відповідних уніфікованих клінічних протоколів первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги.

За даними історій хвороб пацієнтів знеболювальна та протизапальна терапія ДОА проводилась наступним чином : до I групи увійшли хворі на ХХН I ст з ХГН без нефротичного синдрому (25 осіб); до II групи – 22 пацієнтів з ХХН I ст. ХГН з наявністю супутнього ДОА, які приймалиДФК у дозі 75 мг 1 раз на день нісля їжі; до III групи входили пацієнти з ХХН I ст. ХГН з наявністю супутнього ДОА, які приймали АЦ у дозі 100 мг на добу після їжі; до IV групи – хворі на ХХН I ст. ХГН з наявністю супутнього ДОА, які приймали МКМ у дозі 15 мг 1 раз на добу після їжі.

Статистична обробка виконана на персональному комп'ютері на базі процесора IntelCeleron, використовували програму для проведення медико-біологічних досліджень «BioStat». Спочатку ми перевіряли дані на нормальність розподілу, використовуючи при цьому критерій Уїлкі-Шапіро [26], після чого використовували критерій Стьюдента.

В результаті роботи ми отримали дуже цікаві та значущі результати.

Вік хворих з обраним діагнозом для ретроспективного дослідження коливався від 54 до 79 років. Розподіл хворих за віком проводився згідно з розподілом за віковими групами Американської асоціації геронтологів. Серед пацієнтів переважали особи старшої вікової групи (75,9%), яка відповідає у вищевказаній класифікації групі раннього періоду старості.

Серед обраних пацієнтів переважали жінки - чоловіків було 10,34% (9 осіб), жінок – 89,66% (78 осіб).

Кількість уражених суглобів у пацієнтів відрізнялася та це мало такий розподіл: ДОА кульшового суглобу (коксартроз) виявляли у 25 пацієнтів (29%), ДОА колінного суглобу (гонартроз) – відповідно у 32 пацієнтів (37%), ДОА суглобів кистей рук – у 6 пацієнтів (7%), ДОА суглобів хребта (спондилоартроз) – у 7 пацієнтів (8%), ДОА інших суглобів: в тому числі плечового, акроміально-ключичного, крижово-клубового, гомілковостопного, скронево-нижньощелепного суглобу, суглобів стопи (т. зв. вальгусна деформація першого пальця стопи або ригідність першого пальця стопи, молоткоподібні пальці стопи) – 11 пацієнтів (12%), поліартритична форма, коли були уражені суглоби у  $\geq 3$  вищевказаних основних локалізаціях – 6 пацієнтів (7%).

Аналізуючи клінічний перебіг ДОА у досліджуваних хворих за даними історій хвороб було виявлено, що прояви скутості уражених суглобів були вираженішими у хворих з коксартрозом та поліартритом, але будь-яких відміток про залежність вираженості больового синдрому від особливостей перебігу ХХН не було виявлено.

Ми також ретельно вивчали наявність окремих нефрологічних симптомів у хворих на ХХН I ст. без поєднання та з поєднанням з супутнім ДОА. Відмічено, що у пацієнтів з ХХН та супутнім ДОА ниркові показники дещо відрізнялися від даних хворих без супутнього ДОА. Частота виявлення набряків у хворих з ХХН I ст. без ДОА складала 29,3%, що було значно нижче, ніж у відповідних пацієнтів з ХХН I ст. з ДОА (48,9%), а їх локалізація, в основному, спостерігалася на нижніх кінцівках. Головний біль не завжди супроводжувався наявністю АГ, та був наявним у більшості хворих на ХХН з ДОА будь-якої локалізації.

Нами відмічено, що болі в попереку у більшій мірі визначалися у пацієнтів з супутнім ДОА, незалежно від локалізації уражених суглобів, і це

була достовірна відмінність ( $p < 0,05$ ). Наявність дизуричного компоненту особливо не відрізнялася в групах з та без ДОА ( $p > 0,05$ ). Наявність набряків усіх локалізацій, в основному нижніх кінцівок, значно відрізнялася у %-відношенні у досліджених груп. Так, у пацієнтів з супутнім ДОА кількість пацієнтів з набряками вірогідно перевищувала таку у хворих без ДОА ( $p < 0,05$ ). Така сама історія і з підрахунком кількості хворих з підвищеним АТ, що показало достовірно вищі показники у хворих з супутнім ДОА ( $p < 0,05$ ). Наявність еритроцитурії та добової протеїнурії не відрізнялася у групах ( $p > 0,05$ ).

При підрахунку ШКФ за даними історій хвороб при поступленні, дані дещо відрізнялися у пацієнтів з ХХН з ДОА та без супутнього ДОА.

Необхідно відмітити, що з даних анамнезу майже всі пацієнти з ДОА приймали НПЗП вдома до поступлення в стаціонар, але не систематично і з різних груп НПЗП.

Так, визначено, що рівень ШКФ у хворих на ХХН з ДОА при поступленні в стаціонар ( $90,0 \pm 3,2$  мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ пл.) дещо відрізнявся від відповідних його значень у пацієнтів без ДОА ( $115,0 \pm 4,5$  мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ пл.) і це було вірогідним ( $p < 0,05$ ).

Під час обробки даних для кількісної характеристики вмісту креатиніну крові, виявлено, що дані були схожими по суті з попередніми при характеристиці ШКФ.

Можна було спостерігати вірогідну різницю між рівнями креатиніну крові у пацієнтів при поступленні в стаціонар: ХХН без ДОА – ( $108,1 \pm 5,5$  мкм/л), а при ХХН+ДОА – ( $76,0 \pm 7,2$  мкмоль/л) при ( $p < 0,05$ ).

В результаті вивчення досліджуваних даних при виписці пацієнтів із стаціонару через 3 тижні (в середньому) після проведеного комплексного лікування з включенням НПЗП (диклофенаку, ацеклофенаку та мелоксикаму) ми отримали деякі зміни.

Так, оцінюючи динаміку скутості та болю в суглобах через 3 тижні терапії НПЗП, які застосовувалися хворим, відзначалося, що у порівнянні з показниками при поступленні, значно зменшилась кількість хворих зі скутістю та болем. Особливо це проявилось при прийомі диклофенаку та ацеклофенаку. Звичайно краще зреагували показники больових відчуттів, ніж скутістю. Якщо до лікування у всіх пацієнтів з ХХН та супутнім ДОА відмічались больові відчуття у суглобах, то через 3 тижні 34 пацієнти (47,2%), що приймали ДКФ відмічали значно слабший біль, відповідно група з АЦ – тільки 30 пацієнтів (41,7%), а у групи з МКМ – 48 осіб (66,7%). Звичайно пацієнти відмічали, що біль став менш інтенсивний та непостійний, але все ж зникнення його відмічалось не в усіх.

Під час обробки результатів дослідження щодо зміни кількості пацієнтів з досліджуваними клінічними симптомами після 3-тижневого застосування НПЗП, було виявлено, що кількість хворих з АГ дещо зросла у хворих, що приймали ДКФ та МКМ. Відповідні зміни відбулися і з еритроцитурією – знову МКМ. Протеїнурія – знову МКМ та набряки – ДКФ і МКМ. Звичайно, зміни незначні по кількості пацієнтів (2-3 пацієнта додалися). Але дуже добре видно тенденцію змін. Тому, необхідно було провести ретроспективне кількісне дослідження прицільно вмісту деяких клінічних показників.

Після проведеної роботи стало очевидним, що креатинін крові був в межах нормальних величин у всіх пацієнтів як до лікування, так і після 3-тижневої терапії із застосуванням в комплексному лікуванні НПЗП. Але, все ж, слід відмітити вірогідну різницю показників у хворих, що приймали ДКФ ( $89,2 \pm 3,4$  мкм/л) ( $p < 0,05$ ) та МКМ ( $95,3 \pm 6,2$  мкм/л) ( $p < 0,05$ ) з показниками хворих, що приймали АЦ ( $79,1 \pm 3,5$  мкм/л). А якщо ці всі показники порівняти з даними до лікування ( $76,0 \pm 7,2$  мкм/л), то прекрасно видно вірогідну різницю у бік зростання показників креатиніну крові після 3-тижневої терапії у всіх групах лікування, окрім групи з АЦ. Щодо добової протеїнурії, то

звичайно, вона знизилась під впливом курсового лікування у всіх хворих на ХХН з ДОА, але, все ж, найбільше та вірогідне зниження даного показника також відбулося у групі з АЦ ( $0,9 \pm 0,2$  г/добу) у порівнянні з даними до лікування ( $1,6 \pm 0,2$  г/добу) ( $p < 0,05$ ); той же показник у порівнянні з групою МКМ ( $1,4 \pm 0,2$  г/добу) ( $p < 0,05$ ), але з групою ДКФ у цьому випадку не було вірогідної різниці ( $1,0 \pm 0,5$  г/добу) ( $p > 0,05$ ).

Оцінюючи еритроцитурію, очевидно, що вона зберігалася у межах норми тільки в групі з АЦ ( $500,0 \pm 100,0$  в 1 мл сечі). У групі з МКМ ( $700,0 \pm 100,0$  в 1 мл) та ДКФ ( $600,0 \pm 100,0$  в 1 мл) показники еритроцитурії дещо підвищилися, не дивлячись на проведення комплексної терапії.

За період 3-тижневого лікування ШКФ також залишалась в межах нормальних величин, але відрізнялася у групах лікування НПЗП. Так, у групі із застосування АЦ рівень ШКФ залишався найвищим ( $97,9 \pm 3,1$  мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ ) у порівнянні з показниками ШКФ у хворих, що приймали МКМ ( $81,2 \pm 2,3$  мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ ) ( $p < 0,05$ ), але в групі з ДКФ показники не відрізнялися достовірно ( $95,1 \pm 8,2$  мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ ) від показників у групі АЦ ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, найкраща клінічна ситуація визначалася у хворих, які лікувалися АЦ. Непогано відреагували на терапію з включенням НПЗП пацієнти з групи ДКФ. Найгірша ситуація була у групі з МКМ, де ниркові показники були у межах норми, але ризик погіршення ситуації у цій групі був найвищим. Тобто, можна з впевненістю сказати, що нирки відреагували найкраще на АЦ.

Ми прагнули віднайти амбулаторні карти чи історії хвороб повторного звернення чи лікування наших пацієнтів через 3 місяці з метою проведення короткого ретроспективного аналізу, так би мовити, віддалених результатів комплексного лікування з включенням вищевказаних НПЗП. Звичайно, вдалося віднайти лікарські документи не всіх хворих, яким було проведено попередній ретроспективний аналіз. Але деякі результати все ж таки, були нами відмічені.

Так, 3-місячні ретроспективні дані лікування з НПЗП хворих на ХХН з наявністю ДОА оцінювали за наступними критеріями: кількістю рецидивів, якістю стану клініко-лабораторної ремісії впродовж 3 місяців, вираженістю рецидивів, тривалістю клінічної ремісії. Було виявлено за анамнестичними ретроспективними задокументованими даними, що показники скутості уражених суглобів були менш виражені, ніж на початку лікування та їх інтенсивність не відрізнялася від застосування окремих НПЗП ( $p > 0,05$ ).

Результати комплексної терапії ХХН з ДОА були позитивними і через 3 місяці, але у тому випадку, якщо хворі дотримувалися рекомендацій при виписці із стаціонару. У 10 пацієнтів з ХХН та ДОА через 3 місяці лікування з включенням ацеклофенаку та курсовим профілактичним лікуванням із застосуванням АЦ, не відмічалось погіршення ні з боку нирок, ні з боку суглобів (болі не турбували, скутість не збільшувалася). Медичні документи решти 9 пацієнтів з даної групи лікування не вдалося віднайти. В лікарню вони не зверталися, у консультативну поліклініку також.

Можна відзначити, що під дією ацеклофенаку, який хворі приймали курсами з перервами 2 тижні, або за потребою, відмічались значно кращі результати дослідження ниркових показників впродовж 3-місячного спостереження. Показники креатиніну зберігалися у межах норми та у межах 3-тижневого контролю ( $78,9 \pm 2,4$  мкм/л) при попередніх 3-тижневих значеннях -  $79,1 \pm 3,5$  мкм/л ( $p > 0,05$ ). ШКФ відповідно також не знижувалася ( $98,2 \pm 2,4$  мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ ) ( $p > 0,05$ ) у порівнянні з попередніми даними ( $97,9 \pm 3,1$  мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ ).

На нашу думку, це обумовлено тим, що ацеклофенак у меншій мірі знижує активність ЦОГ-1, ніж мелоксикам. Для нирок це є позитивним моментом, так як не пригнічується нирковий кровотік, що сприяє збереженню функціональної здатності нирок та сповільненню прогресування ниркової патології.

Показники віддалених наслідків лікування хворих на ХХН з ДОА внаслідок застосування оптимізованого підходу до лікування таких пацієнтів при спостереженні впродовж 3 місяців визначали наступне: призначення хворим на ХХН і ст. з супутнім ДОА ацеклофенаку, сприяє вірогідному покращенню показників навіть через 3 місяці лікування та протирецидивного лікування з АЦ; частота рецидивів за 3 місяці і тривалість ремісії у хворих з ХХН і ст. з супутнім ДОА, що приймали ацеклофенак у комплексній терапії, були набагато кращими, ніж у пацієнтів інших груп лікування із застосуванням НПЗП.

А також кількість рецидивів при проведенні профілактичного курсового лікування із застосуванням досліджуваних НПЗП у хворих на ХХН І ст. з наявністю супутнього ДОА зменшилась в 4 рази ( $p < 0,05$ ) в групі з АЦ, у 2,2 рази ( $p < 0,05$ ) – у групі з ДКФ та в 1,7 рази ( $p < 0,05$ ) у групі з МКМ. А тривалість ремісії подовжилася в 2,25 рази ( $p < 0,05$ ) у групі з АЦ, у 2 рази ( $p < 0,05$ ) у групі з ДФК та в 1,55 рази ( $p < 0,05$ ) у групі з МКМ. Необхідно відмітити, що показники кількості рецидивів та тривалості ремісії вірогідно відрізнялася у групах лікування на користь ацеклофенаку ( $p < 0,05$ ).

При проведенні аналізу причин виникнення рецидивів у групах хворих на ХХН з супутнім ДОА, що приймали досліджувані НПЗП показав, що у майже у всіх випадках рецидиви виникали разом із зростанням рівня протеїнурії та еритроцитурії.

Характеризуючи рецидиви у пацієнтів з групи з прийомом АЦ у комплексній терапії, загострення з включенням у патологічний процес нирок виявлено у 3 пацієнтів. Потрібно відмітити, що клініка рецидивів була неважкою, загострення було малої інтенсивності без зростання рівня добової протеїнурії.

Результати проведеного дослідження підтвердили той факт, що виникнення загострень та посилення прогресування хронічної хвороби нирок відбувається при порушенні ниркового кровотоку та зниженні ШКФ.

Причиною даного процесу є виражену зниження активності ЦОГ-1, особливо при застосуванні в комплексній терапії мелоксикаму.

Таким чином, комплексне лікування хворих на ХХН І ст. з супутнім ДОА з включенням в комплексну терапію курсового прийому ацеклофенаку суттєво покращує результати 3-місячного спостереження щодо лікування таких пацієнтів – зменшує число і тривалість рецидивів та подовжує термін клінічної ремісії даної поєднаної патології.

Виникнення загострень та посилення прогресування хронічної хвороби нирок відбувається при порушенні ниркового кровотоку та зниженні ШКФ. Причиною даного процесу є виражену зниження активності ЦОГ-1, особливо при застосуванні в комплексній терапії мелоксикаму.

Рецидиви захворювання виникають разом із зростанням рівня протеїнурії та еритроцитурії.

## ВИСНОВКИ

1. При проведенні ретроспективного дослідження за даними історій хвороб пацієнтів з хронічною хворобою нирок І стадії хронічний гломерулонефрит з поєднаним деформуючим остеоартритом, виявлено особливості клінічного перебігу хронічної хвороби нирок І ст. у хворих, які приймали диклофенак у складі 3-місячної комплексної терапії, що проявилось підвищенням рівня креатиніну крові в 1,2 раза, зниженням рівня добової протеїнурії на 0,6 г/добу, зниженням ШКФ на  $3,1 \text{ мл/хв/1,73м}^2$ .
2. В результаті оцінки комплексної 3-тижневої терапії хронічної хвороби нирок І ст. з супутнім деформуючим остеоартрозом з включенням мелоксикаму виявлено зростання вмісту креатиніну крові в 1,4 раза, зниження рівня добової протеїнурії на 0,2 г/добу, зниження ШКФ на  $8,0 \text{ мл/хв/1,73м}^2$ , а також збільшення еритроцитурії в 1,4 раза.
3. Результати обробки ретроспективних даних 3-тижневої комплексної терапії хронічної хвороби нирок І ст. з супутнім деформуючим остеоартрозом з включенням ацеклофенаку, виявлено зростання рівня креатиніну крові в 0,8 раза, зниження рівня добової протеїнурії на 0,7 г/добу, збереження ШКФ в межах норми та вихідного його рівня.
4. Виявлено, що кількість рецидивів при проведенні профілактичного курсового лікування із застосуванням досліджуваних НПЗП у хворих з хронічною хворобою нирок І стадії хронічний гломерулонефрит з поєднаним деформуючим остеоартритом за 3 місяці зменшилась в 4 раза ( $p < 0,05$ ) в групі з ацеклофенаком, у 2,2 раза ( $p < 0,05$ ) – у групі з диклофенаком та в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) у групі з мелоксикамом. А тривалість ремісії подовжилася в 2,25 раза ( $p < 0,05$ ) у групі з

ацеклофенаком, у 2 рази ( $p < 0,05$ ) у групі з диклофенаком та в 1,55 рази ( $p < 0,05$ ) у групі з мелоксикамом.

5. Комплексне лікування хворих на хронічну хворобу нирок I стадії хронічний гломерулонефрит з поєднаним деформуючим остеоартритом з включенням в комплексну терапію курсового прийому ацеклофенаку сприяє вірогідному покращенню показників навіть через 3 місяці лікування та протирецидивного лікування, суттєво покращує результати 3-місячного спостереження щодо лікування таких пацієнтів – вірогідно зменшує число і тривалість рецидивів та подовжує термін клінічної ремісії даної поєднаної патології, не спричиняючи ускладнень з боку нирок у порівнянні з іншими групами лікування.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Рекомендовано в комплексній протизапальній терапії хворих на хронічну хворобу нирок I стадії хронічний гломерулонефрит з поєднаним деформуючим остеоартритом, за необхідності включення нестероїдних протизапальних засобів, перевагу надавати ацеклофенаку у дозі 100 мг 1 раз на добу після їжі.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Іванов Д.Д. Вибір ефективного і безпечного знеболювального препарату у хворих із порушеннями функції нирок. «Урологія. Нефрологія. Андрологія» №2 (19), 2020 р. С. 1-4.
2. Єгудіна Є.Д. Нестероїдні протизапальні препарати в ревматології. оптимальний вибір на основі даних доказової медицини. Укр. Ревм журнал, №85 (3).-2021.- С. 72-75. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.85.16422.
3. Жигалов С.А., Марасаєв В.В. Вплив селективності і періоду напіввиведення нестероїдних протизапальних препаратів на розвиток субклінічного ураження нирок. Ревматологія. 2016; 10 (4): 28-34.
4. Клінічна фармакологія: В 2 т. / Під ред. И.А. Зупанец, С.В. Налетова, А.П. Вікторова. – Харків, 2005.
5. Шуба Н.М., Крилова А.С. (2015) Ефективність структурно-модифікувальних препаратів у пацієнтів з остеоартрозом і гіперурикемією. Ортопед., травматол. Протезир., 4: 69–73.
6. Щокіна К.Г., Семенів Д.В., Дроговоз С.М., Белік Г.В., Куценко Т.О. Порівняльне дослідження нефротропних властивостей сучасних нестероїдних протизапальних препаратів. Ukrainian Biopharmaceutical Journal. 2020. № 1 (62).
7. Ackerman IN, Bohensky MA, de Steiger R, Brand CA, Eskelinen A, Fenstad AM, et al. Substantial rise in the lifetime risk of primary total knee replacement surgery for osteoarthritis from 2003 to 2013: an international, population-level analysis. Osteoarthritis Cartilage 2017;25(4):455–61. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.11.005>.
8. Altman R, Lim S, Steen RG, Dasa V. Hyaluronic acid injections are associated with delay of total knee replacement surgery in patients with knee osteoarthritis: evidence from a large U.S. health claims database.

- PLoS One 2015;10(12): e0145776.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145776>.
9. Altman R, Fredericson M, Bhattacharyya SK, Bisson B, Abbott T, Yadalam S, et al. Association between hyaluronic acid injections and time-to-total knee replacement surgery. *J Knee Surg* 2016;29(7):564–70. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1568992>.
  10. Altman RD, Bedi A, Karlsson J, Sancheti P, Schemitsch E. Product differences in intra-articular hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee. *Am J Sports Med* 2016;44(8):2158–65. <https://doi.org/10.1177/0363546515609599>.
  11. Bally M, Beauchamp ME, Abrahamowicz M, Nadeau L, Brophy JM. Risk of acute myocardial infarction with real-world NSAIDs depends on dose and timing of exposure. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;27(1):69–77. <https://doi.org/10.1002/pds.4358>.
  12. Bay-Jensen A.-C., Bihlet A., Byrjalsen I. et al. (2017) Elevated levels of CRPM, an inflammatory biomarker correlating with disease activity in RA, are prognostic of radiographic knee OA. *Osteoarthr. Cartil.*, 25(Suppl. 1): S32.
  13. Bannuru RR, Osani M, Vaysbrot EE, McAlindon TE. Comparative safety profile of hyaluronic acid products for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2016;24(12):2022–41. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.07.010>.
  14. Bannuru RR, Brodie CR, Sullivan MC, McAlindon TE. Safety of repeated injections of sodium hyaluronate (SUPARTZ) for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Cartilage* 2016;7(4):322–32. <https://doi.org/10.1177/1947603516642271>.
  15. Bruyèreab O., Honvoab G., Veronesec N. et al. (2019) An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of

- Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin. Arthritis Rheum.*, 49(3): 337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Посилання: ([www.umj.com.ua/uk/publikatsia-187467-osteoartrit-suchasna-kontsepsiya-rozvitku](http://www.umj.com.ua/uk/publikatsia-187467-osteoartrit-suchasna-kontsepsiya-rozvitku)).
16. Burton M.E. (2006) *Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
  17. Campbell KA, Erickson BJ, Saltzman BM, Mascarenhas R, Bach BR Jr., Cole BJ, et al. Is local viscosupplementation injection clinically superior to other therapies in the treatment of osteoarthritis of the knee: a systematic review of overlapping meta-analyses. *Arthroscopy* 2015;31(10):2036–45. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2015.03.030>. e14.
  18. Cleveland R.J., Alvarez C., Schwartz T.A. et al. (2019) The impact of painful knee osteoarthritis on mortality: a community-based cohort study with over 24 years of follow-up. *Osteoarthr. Cartil.*, 27(4): 593–602. doi: 10.1016/j.joca.2018.12.008. Посилання: ([www.umj.com.ua/uk/publikatsia-187467-osteoartrit-suchasna-kontsepsiya-rozvitku](http://www.umj.com.ua/uk/publikatsia-187467-osteoartrit-suchasna-kontsepsiya-rozvitku))
  19. Coxib and Traditional NSAID Trialists' (2013) (CNT) Collaboration, Bhalra N, Emberson J, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal antiinflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*; 382: 769–79.
  20. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, Herrero-Beaumont G, Bruyere O, Rannou F, et al. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: what does the literature say? *Drugs Aging* 2019;36(Suppl 1):15–24. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00660-1>.

21. Cooper C, Rannou F, Richette P, Bruyere O, Al-Daghri N, Altman RD, et al. Use of intraarticular hyaluronic acid in the management of knee osteoarthritis in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69(9):1287–96. <https://doi.org/10.1002/acr.23204>.
22. Concoff A, Sancheti P, Niazi F, Shaw P, Rosen J. The efficacy of multiple versus single hyaluronic acid injections: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2017;18(1):542. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1897-2>.
23. da Costa B.R., Reichenbach S., Keller N. et al. (2017) Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*; 390: e21–33.
24. Delbarre A, Amor B, Bardoulat I, Tetafort A, Pelletier-Fleury N. Do intra-articular hyaluronic acid injections delay total knee replacement in patients with osteoarthritis - A Cox model analysis. *PLoS One* 2017;12(11):e0187227. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187227>.
25. Deng ZH, Zeng C, Yang Y, Li YS, Wei J, Yang T, et al. Topical diclofenac therapy for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol* 2016;35(5):1253–61. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-3021-z>. [119] da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Juni P, et al.
26. Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, Bell RF, Aldington D, Phillips T, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD008609. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008609.pub2>.
27. Derry S, Conaghan P, Da Silva JA, Wiffen PJ, Moore RA. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD007400. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007400.pub3>.

28. Dorleijn DMJ, Luijsterburg PAJ, Reijman M, Kloppenburg M, Verhaar JAN, Bindels PJE, et al. Intramuscular glucocorticoid injection versus placebo injection in hip osteoarthritis: a 12-week blinded randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2018;77(6):875–82. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212628>.
29. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet* 2017;390(10090):e21–33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31744-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31744-0).
30. El-Tawil S., Arendt E., Parker D. (2016) Position statement: the epidemiology, pathogenesis and risk factors of osteoarthritis of the knee. *J. ISAKOS: Joint Dis. Orthopaed. Sports Med.*,1: 219–228.
31. Ferrero S., Wittoek R., Allado E. et al. (2019) Methotrexate in Patients with Hand Erosive Osteoarthritis Refractory to Usual Treatments: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial [abstract]. *Arthr. Rheum.*, 71(Suppl. 10).
32. Foy M.C., Vaishnav J., Sperati C.J. (2019) Drug-induced hypertension. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*; 48: 859–73.
33. Garcia Rodriguez L.A., Jick H. (1994) Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*; 343: 769–72.
34. Grassel S., Muschter D. (2020) Recent advances in the treatment of osteoarthritis. *Res.*, 9: F1000.
35. Guillherme Nobre Cavalcanti Lucas et al. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2019 Jan-Mar; 41 (1): 124-130.
36. Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, Smith SM, Harirforoosh S. Non-steroidal antiinflammatory drug-induced cardiovascular adverse events:

- a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2017;42(1):27–38. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12484>.
37. Herrero-Beaumont G, Roman-Blas JA, Bruyere O, Cooper C, Kanis J, Maggi S, et al. Clinical settings in knee osteoarthritis: pathophysiology guides treatment. *Maturitas* 2017;96:54–7. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.013>.
  38. Johnson A.G., Nguyen T.V., Day R.O. (1994) Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann. Intern. Med.*; 121: 289–300.
  39. Johansen M, Bahrt H, Altman RD, Bartels EM, Juhl CB, Bliddal H, et al. Exploring reasons for the observed inconsistent trial reports on intra-articular injections with hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis: meta-regression analyses of randomized trials. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46(1):34–48. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.02.010>.
  40. Jung SY, Jang EJ, Nam SW, Kwon HH, Im SG, Kim D, et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a network meta-analysis. *Mod Rheumatol* 2018;28(6):1021–8. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1439694>.
  41. Juni P, Hari R, Rutjes AW, Fischer R, Sillella MG, Reichenbach S, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10: CD005328. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005328.pub3>.
  42. Kovic S.V., Vujovic K.S. et al. Prevention of Renal Complications Induced by Non- Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Current medicinal chemistry*. 2016; 23 (19): 1953-64.
  43. Kloppenburg M., Féline P.B., Kroon F.P.B. et al. (2018) 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 0: 1–9.

44. Kluzek S., Sanchez-Santos M.T., Leyland K.M. et al. (2016) Painful knee but not hand osteoarthritis is an independent predictor of mortality over 23 years follow-up of a population-based cohort of middle-aged women. *Ann. Rheum. Dis.*, 75(10): 1749–1756. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208056. Посилання: ([www.umj.com.ua/uk/publikatsia-187467-osteoartrit-suchasna-kontsepsiya-rozvitku](http://www.umj.com.ua/uk/publikatsia-187467-osteoartrit-suchasna-kontsepsiya-rozvitku))
45. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C. et al. (2019) 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 72(2): 149–162. doi: 10.1002/acr.24131. Посилання: ([www.umj.com.ua/uk/publikatsia-187467-osteoartrit-suchasna-kontsepsiya-rozvitku](http://www.umj.com.ua/uk/publikatsia-187467-osteoartrit-suchasna-kontsepsiya-rozvitku))
46. Kraus V.B., Collins J.E., Hargrove D. et al. (2017) Predictive validity of biochemical biomarkers in knee osteoarthritis: data from the FNIH OA Biomarkers Consortium. *Ann. Rheum. Dis.*, 76(1): 186–195.
47. Kraus V.B., Blanco F.J., Englund M. et al. (2015) Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthr. Cartil.*, 23(8): 1233–1241. doi: 10.1016/j.joca.2015.03.036. Посилання: ([www.umj.com.ua/uk/publikatsia-187467-osteoartrit-suchasna-kontsepsiya-rozvitku](http://www.umj.com.ua/uk/publikatsia-187467-osteoartrit-suchasna-kontsepsiya-rozvitku))
48. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, Jensen AC, DeRonne B, Goldsmith ES, et al. Effect of opioid vs nonopioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain: the SPACE randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319(9):872–82. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0899>.
49. Kroon F.P.B., Kortekaas M.C., Boonen A. et al. (2019) Results of a 6-week treatment with 10 mg prednisolone in patients with hand

- osteoarthritis (HOPE): A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 394: 1993.
50. Langman M.J., Weil J., Wainwright P. et al. (1994) Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*; 343: 1075–8.
  51. Laine L., White W.B., Rostom A. et al. (2008) COX-2 selective inhibitors in the treatment of osteoarthritis. *Semin. Arthritis Rheum.*; 38: 165–87.
  52. Leung Y.Y., Thumboo J., Wong S.B. et al. (2017) Colchicine effectiveness in symptom and inflammation modification in knee osteoarthritis (colkoa): a randomized controlled trial. *Osteoarthr. Cartil.*, 25: S172–S173.
  53. Liu CY, Li CD, Wang L, Ren S, Yu FB, Li JG, et al. Function scores of different surgeries in the treatment of knee osteoarthritis: a PRISMA-compliant systematic review and network-meta analysis. *Med (Baltimore)* 2018;97(21):e10828. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010828>.
  54. MacDonald T.M., Wei L. (2003) Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet*; 361: 573–4.
  55. McIntyre LFBW, Bhattacharyya S, Yadalam S, Bisson B, Kim M. Impact of hyaluronic acid injections in utilisation of pain management medications. *Am J Pharm Benefits* 2017;9(6):195–9.
  56. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, Price LL, Driban JB, Zhang M, et al. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317 (19):1967–75. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.5283>.

57. Magni A., Agostoni P., Bonezzi C. et al. (2021) Management of Osteoarthritis: Expert Opinion on NSAIDs. *Pain Ther.* doi.org/10.1007/s40122-021-00260-1
58. Maheu E, Rannou F, Reginster JY. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45(4 Suppl):S28–33. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.008>.
59. Maheu E, Bannuru RR, Herrero-Beaumont G, Allali F, Bard H, Migliore A. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: results of an extensive critical literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48(4):563–72. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.06.002>.
60. Manchikanti L, Kaye AM, Knezevic NN, McAnally H, Slavin K, Trescot AM, et al. Responsible, safe, and effective prescription of opioids for chronic non-cancer pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines. *Pain Phys* 2017;20(2S):S3–S92.
61. Masso' González E.L., Patrignani P., Tacconelli S. et al. (2010) Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum.*; 62: 1592–601.
62. Megale RZ, Deveza LA, Blyth FM, Naganathan V, Ferreira PH, McLachlan AJ, et al. Efficacy and safety of oral and transdermal opioid analgesics for musculoskeletal pain in older adults: a systematic review of randomized, placebo-controlled trials. *J Pain* 2018;19(5):475.e1–475.e24. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.12.001>.
63. Morrison A., Ramey D.R., van Adelsberg J. et al. (2007) Systematic review of trials of the effect of continued use of oral non-selective NSAIDs on blood pressure and hypertension. *Curr. Med. Res. Opin.*;23: 2395–404.

64. Mukherjee D., Nissen S.E., Topol E.J. (2001) Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*; 286: 954–9.
65. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Luscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 2016;375(26):2519–29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611593>.
66. O'Hanlon CE, Newberry SJ, Booth M, Grant S, Motala A, Maglione MA, et al. Hyaluronic acid injection therapy for osteoarthritis of the knee: concordant efficacy and conflicting serious adverse events in two systematic reviews. *Syst Rev* 2016;5(1):186. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0363-9>.
67. Ong J.S., Gharahkhani P., An J. et al. (2018) Vitamin D and overall cancer risk and cancer mortality: a Mendelian randomization study. *Hum. Mol. Genet.*, 27(24): 4315–4322. doi: 10.1093/hmg/ddy307.
68. Pavelka K, Bruyere O, Cooper C, Kanis JA, Leeb BF, Maheu E, et al. Diacerein: benefits, risks and place in the management of osteoarthritis. An opinion-based report from the ESCEO. *Drugs Aging*. 2016;33(2):75–85. <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0347-4>.
69. Patrignani P., Patrono C. (2015) Cyclooxygenase inhibitors: from pharmacology to clinical read-outs. *Biochim. Biophys. Acta.*; 1851: 422–32.
70. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Diacerein-containing products: same risk of diarrhoea? *Aging Clin Exp Res* 2018;30(4):411–2. <https://doi.org/10.1007/s40520-018-0911-3>.
71. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Rannou F, Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45(4 Suppl): S22–7. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.009>.

72. Pelletier JP, Raynauld JP, Abram F, Dorais M, Delorme P, Martel-Pelletier J. Exploring determinants predicting response to intra-articular hyaluronic acid treatment in symptomatic knee osteoarthritis: 9-year follow-up data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Res Ther* 2018;20(1):40. [https://doi.org/ 10.1186/s13075-018-1538-7](https://doi.org/10.1186/s13075-018-1538-7).
73. Pilz S., Verheyen N., Gröbler M.R. et al. (2016) Vitamin D and cardiovascular disease prevention. *Nat. Rev. Cardiol.*, 13(7): 404–417. doi: 10.1038/nrcardio.2016.73.
74. Planta F., Reginster J.Y., Rannou F. (2019) A new decision tree for diagnosis of osteoarthritis in primary care: international consensus of experts. *Aging. Clin. Exp. Res.*, 31(1): 19–30.
75. Puljak L, Marin A, Vrdoljak D, Markotic F, Utrobicic A, Tugwell P. Celecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD009865. [https://doi.org/ 10.1002/14651858.CD009865.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009865.pub2).
76. Rannou F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45(4 Suppl):S18–21. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.007>.
77. Richette P., Latourte A., Sellam J. et al. (2020) Efficacy of tocilizumab in patients with hand osteoarthritis: double blind, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Ann. Rheum. Dis.* doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218547.
78. Richette P, Chevalier X, Ea HK, Eymard F, Henrotin Y, Ornetti P, et al. Hyaluronan for knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of trials with low risk of bias. *RMD Open* 2015;1(1):e000071. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000071>.
79. Robinson W.H., Lepus C.M., Wang Q. et al. (2016) Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 12(10): 580–592. doi:10.1038/nrrheum.2016.136.

Посилання: ([www.umj.com.ua/uk/publikatsia-187467-osteoartrit-suchasna-kontsepsiya-rozvitku](http://www.umj.com.ua/uk/publikatsia-187467-osteoartrit-suchasna-kontsepsiya-rozvitku))

80. Sardana V, Burzynski J, Zalzal P. Safety and efficacy of topical ketoprofen in transdermal gel in knee osteoarthritis: a systematic review. *Musculoskeletal Care* 2017;15(2):114–21. <https://doi.org/10.1002/msc.1163>.
81. Shan L, Shan B, Suzuki A, Nouh F, Saxena A. Intermediate and long-term quality of life after total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97(2):156–68. <https://doi.org/10.2106/jbjs.m.00372>.
82. Sharon L., Kolasinski S.L., Neogi T. et al. (2020) 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res.*, 72(2): 149–162.
83. Sherve K., Gerard C.J., Neher J.O. et al. (2014) Cardiovascular effects of NSAIDs. *Am. Fam. Physician.*; 90(4). <http://www.aafp.org/afp/2014/0815/od2.html>. Accessed 10 Nov 2020.
84. Shewale AR, Barnes CL, Fischbach LA, Ounpraseuth ST, Painter JT, Martin BC. Comparative effectiveness of intra-articular hyaluronic acid and corticosteroid injections on the time to surgical knee procedures. *J Arthroplasty* 2017;32 (12):3591–7. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.07.007>. e24.
85. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, Katz JN, Losina E. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2016;24(6):962–72. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.01.135>.
86. Stabler T.V., Montell E., Vergés J. et al. (2017) Chondroitin Sulfate Inhibits Monocyte Chemoattractant Protein-1 Release From 3T3-L1 Adipocytes: A New Treatment Opportunity for Obesity-Related

Inflammation? Biomarker Insights. Aug. 24.  
doi:10.1177/1177271917726964.

87. Stewart M, Cibere J, Sayre EC, Kopec JA. Efficacy of commonly prescribed analgesics in the management of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2018;38(11):1985–97. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4132-z>.
88. Stitik TP, Issac SM, Modi S, Nasir S, Kulinets I. Effectiveness of 3 weekly injections compared with 5 weekly injections of intra-articular sodium hyaluronate on pain relief of knee osteoarthritis or 3 weekly injections of other hyaluronan O. Bruyere et al. / *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 49 (2019) 337350 349 products: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2017;98(5):1042–50. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.01.021>.
89. Strand V, McIntyre LF, Beach WR, Miller LE, Block JE. Safety and efficacy of USapproved viscosupplements for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *J Pain Res* 2015;8:217–28. <https://doi.org/10.2147/JPR.S83076>.
90. Ungprasert P., Cheungpasitporn W., Crowson C.S. et al. (2015) Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur. J. Intern. Med.*; 26: 285–91.
91. Ungprasert P, Matteson EL, Thongprayoon C. Nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Stroke* 2016;47(2):356–64. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011678>.
92. Ungprasert P, Srivali N, Thongprayoon C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of incident heart failure: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Cardiol* 2016;39(2):111–8. <https://doi.org/10.1002/clc.22502>.

93. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med* 2015;26 (4):285–91. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.03.008>.
94. van der Weegen W, Wullems JA, Bos E, Noten H, van Drumpt RA. No difference between intra-articular injection of hyaluronic acid and placebo for mild to moderate knee osteoarthritis: a randomized, controlled, double-blind trial. *J Arthroplasty* 2015;30(5):754–7. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2014.12.012>.
95. van Middelkoop M, Arden NK, Atchia I, Birrell F, Chao J, Rezende MU, et al. The OA trial bank: meta-analysis of individual patient data from knee and hip osteoarthritis trials show that patients with severe pain exhibit greater benefit from intra-articular glucocorticoids. *Osteoarthritis Cartilage* 2016;24(7):1143–52. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.01.983>.
96. van Walsem A., Pandhi S., Nixon R.M. et al. (2015) Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Res. Ther.*;17: 66.
97. Wang ZY, Shi SY, Li SJ, Chen F, Chen H, Lin HZ, et al. Efficacy and safety of duloxetine on osteoarthritis knee pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Med* 2015;16(7):1373–85. <https://doi.org/10.1111/pme.12800>.
98. Wadsworth LT, Kent JD, Holt RJ. Efficacy and safety of diclofenac sodium 2% topical solution for osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, vehiclecontrolled, 4 week study. *Curr Med Res Opin* 2016;32(2):241.

99. Xing D, Wang B, Liu Q, Ke Y, Xu Y, Li Z, et al. Intra-articular hyaluronic acid in treating knee osteoarthritis: a PRISMA-compliant systematic review of overlapping meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:32790. <https://doi.org/10.1038/srep32790>.
100. Zhao H, Liu H, Liang X, Li Y, Wang J, Liu C. Hylan G-F 20 versus low molecular weight hyaluronic acids for knee osteoarthritis: a meta-analysis. *BioDrugs* 2016;30(5):387–96. <https://doi.org/10.1007/s40259-016-0186-1>.
101. Zeng C, Wei J, Persson MSM, Sarmanova A, Doherty M, Xie D, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med* 2018. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-098043>.