УДК 615.273.55:616-039.811/814

БЕЗПЕЧНІСТЬ ТА КАРДІОТОКСИЧНА ДІЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ, РІЗНИХ ЗА СЕЛЕКТИВНІСТЮ ДО ЦИКЛООКСИГЕНАЗИ, ЗА ТРИВАЛОГО ЗАСТОСУВАННЯ НА ФОНІ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ

Л.А. Устінова, полковник медичної служби, доктор медичних наук, професор, начальник кафедри військової токсикології, радіології та медичного захисту Української військово-медичної академії
Н.М. Серединська, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідуюча відділом фармакології ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України"
В.С. Хоменко, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник лабораторії фармакології ефекторних органів та систем відділу фармакології ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України"
Т.Б. Херсонська, ординатор пересуваного стоматологічного відділення Центральної стоматологічної поліклініки
О.А. Євтодьєв, викладач кафедри військової токсикології, радіології та медичного захисту Української військово-медичної академії
В.І. Сагло, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, професор кафедри військової токсикології, радіології та медичного захисту Української військово-медичної академії
В.А. Баркевич, кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри військової токсикології, радіології та медичного захисту Української військово-медичної академії

Резюме. *Окреслені деякі питання фармакологічної корекції больового синдрому, в тому числі який розвивається за травматичного та/або вогнепального уражень в умовах бойових дій, за допомогою нестероїдних протизапальних препаратів, різних за селективністю до циклооксигенази, що бере основну участь у метаболізмі арахідонової кислоти на тлі болю та запалення.*

Мета дослідження. Дослідити вплив різних за селективністю до циклооксигенази нестероїдних протизапальних препаратів на виживання тварин та дати порівняльну характеристику їхньої кардіотропної дії за тривалого застосування на тлі генералізованого больового синдрому.

Матеріал і методи дослідження. Використані експериментальні методи, методи аналізу даних та наукового узагальнення результатів. Використані експериментальні процедури проводились у відповідності до міжнародних вимог про гуманне ставлення до тварин, що окреслені Європейською конвенцією про захист хребетних тварин (Директива 86/609/ЕС, Страсбург) і використовуються в експериментальних та інших наукових цілях.

Результати та їх обговорення. На підставі проведених досліджень надано експериментальні дані щодо безпечності щоденного тривалого застосування (упродовж 60 діб) у терапевтичних дозах диклофенаку та німесуліду. Висловлені застереження щодо тривалого застосування диклофенаку і німесуліду та необхідності контролю за однократною та сумарною дозами диклофенаку, особливо, за наявності асоційованої з больовим синдромом патології.

Висновки. Застосування нестероїдних протизапальних препаратів, різних за селективністю до циклооксигенази, для надання медичної допомоги військовослужбовцям в умовах бойових дій, коли больовий синдром (тривалий біль), що розвивається за травматичного та/або вогнепального уражень, може призводити до порушень у функціонуванні серцево-судинної системи, і потребує особливої уваги з боку військових медиків.

Ключові слова: *медична допомога військовослужбовцям, фармакологічна корекція больового синдрому, кардіотоксична дія інгібіторів циклооксигенази, нестероїдні протизапальні препарати.*

Вступ. Проблеми фармакологічної корекції больового синдрому (БС) зумовлені, зокрема, недостатніми знаннями сучасної медицини щодо механізмів його розвитку на тлі різних захворювань, нерідко – щодо етіологічних факторів, а також недостатньою ефективністю та безпечністю лікарських засобів, що застосовуються для терапії [21, 35]. Крім того, сприйняття больового відчуття, а, відтак, й ефективність лікування БС, значною мірою, залежить від психологічного статусу пацієнта. Відомо, що суттєвий прорив у подоланні болю був зроблений завдяки впровадженню у практику медицини наприкінці минулого сторіччя нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) [20]. Цей клас ліків є одним з найширше застосовуваних ліків у світі, що зумовлено поєднанням у них знеболювальної, протизапальної та жарознижувальної активності. Саме завдяки такому поєднанню НПЗП застосовуються за запальних процесів різної етіології (ревматичної, кардіальної, травматичної, онкологічної), за коморбідних станів, за дисменореї, застуді, за оперативних втручань, для подолання післяопераційного болю тощо у пацієнтів різного віку та статі. Як правило, тривалість застосування НПЗП регламентована інструкцією для медичного застосування і обмежується (3-7) днями. Це зумовлено різними факторами, зокрема, ризиком виникнення побічної (токсичної) дії. Водночас, як свідчить медична практика, тривалість застосування НПЗП за різних патологічних станів значно перевищує рекомендовану, в т.ч. – через тривалий біль, запальний процес. Тривалість використання препаратів цього класу, а також дози, кратність прийому, вибір того чи іншого НПЗП суттєво змінюються, зокрема, через прихильність населення до самолікування. Характерно, що 2/3 усіх випадків застосування НПЗП є самолікуванням, що робить проблему їхньої безпечності надзвичайно актуальною. Така ситуація нерідко призводить до дуже негативних наслідків, пов'язаних з розвитком побічної дії, виникненням непередбачуваних ефектів, погіршенням клінічних проявів та обтяженням існуючого захворювання, розвитком патологічних ефектів з боку інших органів та систем.

Різні за селективністю до циклооксигенази (ЦОГ) НПЗП мають не тільки і не стільки відмінну за ступенем дію (знеболювальну, протизапальну, протинабрякову), а, що особливо небезпечно, різний ризик виникнення побічних ефектів. Понад 30 років застосовують неселективний інгібітор (ЦОГ) диклофенак натрію (ДК) [10]. Цей засіб має найширше застосування серед усіх НПЗП, що пов'язано не лише з його ефективністю, а й з різноманітністю його лікарських форм та, деякою мірою, на наш погляд, звичкою лікарів та пацієнтів призначати та застосовувати відомі, хоча й не зовсім безпечні та сучасні препарати. Однак, факт частого застосування ДК є достеменним; препарат призначають клініцисти у різних країнах світу, а дані клінічних спостережень доводять його відносну безпечність та високу ефективність щодо усунення болю та запальної реакції. Водночас, слід відмітити, що тривале застосування ДК може призвести до побічного впливу, що є прямим наслідком механізму дії даного НПЗП, перш за все – уражень ШКТ [11, 12, 20].

Серед селективних інгібіторів ЦОГ-2, що мають найширше застосування на тлі БС, німесулід (НМ), мелоксикам, аналіз ефективності та безпечності котрих досконало проводять дослідники, починаючи з початку століття [28, 37]. Висока знеболююча дія відрізняє НМ, що настає швидко від моменту його застосування, а також його протизапальний ефект [6, 23, 38]. Досить позитивною характерною особливістю НМ є його низький, порівняно до ДК (та інших «традиційних» НПЗП, в тому числі – мелоксикаму), ризик розвитку гастропатій [15]. Фармакодинамічні ефекти НМ зумовлені не лише метаболізмом арахідонової кислоти, а й зниженням активності супероксидних аніонів при фагоцитозі нейтрофілів і моноцитів шляхом інгібіції стероїдних протеїнкінази-С та фосфодіестерази IV типу, пригніченням фактору

некрозу пухлин-б та інтерлейкіну-6, урокінази, зменшенням вивільнення гістаміну з тучних клітин та базофілів, активацією глюкокортикоїдних рецепторів.

Високу аналгетичну та протизапальну дію демонструють коксиби, однак суттєві побічні ефекти (кардіотоксичні) препаратів цього класу, виявлені вже за їхнього клінічного застосування напочатку століття, зумовлюють дозові обмеження у застосуванні [8, 29, 32, 33].

На тлі патологічних станів, що супроводжуються БС та запаленням, можуть змінюватися фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості НПЗП. До основних системних проявів побічної дії НПЗП відносяться кардіо-, гастродуодено-, нефро-, гепато-, гемато- та нейропатії, алергенність [14, 28, 34]. Особливого значення набувають окреслені питання щодо терапії БС з використанням НПЗП в умовах бойових дій під час АТО/ООС. Тому, що больовий синдром (тривалий біль), що розвивається за травматичного та/або вогнепального ураження, також може призводити до порушень у функціонуванні серцево-судинної системи, зокрема.

У Збройних Силах України в основу організації медичної допомоги військовослужбовцям покладена система етапного лікування з евакуацією за призначенням. Проведення лікувально-евакуаційних заходів передбачає надання наступих видів медичної допомоги: домедична – перша медична та долікарська (фельдшерська), первинна – перша лікарська, вторинна – кваліфікована і третинна – спеціалізована та високоспеціалізована. Перша медична допомога надається самими військовослужбовцями в порядку само- і взаємодопомоги, стрільцями-санітарами, санітарами, водіями-санітарами і санітарними інструкторами підрозділів на МПР (медичний пост роти). Долікарська (фельдшерська) допомога доповнює заходи першої медичної допомоги і спрямована на боротьбу з загрозливими для життя розладами (асфіксією, судомами, колапсом тощо). Перша лікарська допомога надається в медичному пункті частини (або МПБ окремого батальйону при наявності лікаря) та в медичній роті механізованої (танкової) бригади і спрямована на усунення тяжких патологічних проявів, купірування інших симптомів і підготовку уражених до подальшої евакуації. Кваліфікована медична допомога може надаватися терапевтом чи хірургом у медичній роті бригади, військовому мобільному госпіталі в повному або скороченому обсязі (у ВМГ можуть бути надані також елементи спеціалізованої медичної допомоги при наявності там фахівця та відповідного оснащення). Спеціалізовану медичну допомогу надають в спеціалізованих відділеннях медичних закладів, призначених для лікування військовослужбовців.

Для надання медичної допомоги військовослужбовцям використовуються лікарські засоби комплектів медичного майна. На сьогоднішній день, в комплектно-табельному оснащенні медичної служби військових частин є лікарські засоби, що відносяться до нестероїдних протизапальних препаратів або ті, що проявляють знеболювальну, жарознижувальну дію (анальгетики та антипіретики). Вони застосовуються на різних етапах надання медичної допомоги військовослужбовцям. Так, в Аптечці індивідуальній військовослужбовця Сил спеціальних операцій та Аптечці для військовослужбовців Сил спеціальних операцій є кеторолаку трометамін та парацетамол в різних формах випуску, в Аптечці бортовій літальних апаратів – таблетки метамізола натрію, в комплекті «Сумка медична військова» – таблетки парацетамолу, в комплекті «Військовий фельдшерський» – розчин кеторолаку для ін'єкцій, в комплектах «Автоперев'язувальна» та «Приймально-сортувальний» – розчин метамізол натрію та кеторолаку для ін'єкцій та ін. Зрозуміло, що НПЗП не можуть бути рекомендованими, наприклад, для внесення до переліку засобів для Аптечки бортової літальних апаратів через те, що препарати цієї фармакологічної групи знижують увагу і протипоказані за виконання

точних операцій, керуванням транспортом тощо. Необхідно усвідомлювати, що застосування НПЗП за БС можливе на кожному із зазначених вище етапів надання медичної допомоги. Водночас, за тривалого болю, запального процесу необхідне застосування НПЗП, що за терміном перевищує зазначений в інструкції для медичного застосування строк. Це, у свою чергу, значно підвищує ризик виникнення побічних ефектів. Тому тривале застосування НПЗП повинно здійснюватися за особливої уваги військових медиків, обережності, у численних випадках – поєднання (комбінованого використання) НПЗП з препаратами, здатними коригувати діяльність серця та судин, а також інших органів та систем [20, 24]. Вочевидь, подолання БС та запального процесу, зокрема, за умов бойових дій під час АТО/ООС, повинно відбуватися на етапах першої лікарської, кваліфікованої і спеціалізованої та високоспеціалізованої допомоги. Лікування гострого і хронічного болю та запалення потребує ретельного підходу до вибору НПЗП, особливо з боку військових лікарів, та постійного моніторингу за станом серцево-судинної системи, зокрема.

Тому, вивчення особливостей механізму дії НПЗП і ризиків розвитку побічних ефектів, пересторога при застосуванні їх при больовому синдромі з урахуванням можливого їх негативного впливу, особливо, на серцево-судинну і травну системи є актуальним для військової медицини.

Мета дослідження. Дослідити вплив різних за селективністю до циклооксигенази НПЗП на виживання тварин та дати порівняльну характеристику їхньої кардіотропної дії за тривалого застосування на тлі генералізованого больового синдрому.

Матеріал та методи дослідження. Всі експериментальні процедури проводились у відповідності до міжнародних вимог про гуманне ставлення до тварин, що окреслені Європейською конвенцією про захист хребетних тварин (Директива 86/609/ЕС, Страсбург) і використовуються в експериментальних та інших наукових цілях. Правила евтаназії та утилізації загиблих тварин відповідали вимогам умов доклінічної практики [5, 30].

Досліди проводилися на статевозрілих нелінійних білих щурах обох статей з вихідною масою (164,3±5,1) г, які утримувалися з режимом освітлення «день-ніч», на стандартному раціоні харчування у віварії за умов вільного доступу до їжі та води. Після акліматизації у лабораторному приміщенні (14 діб) методом випадкової вибірки сформовані групи тварин, кожна з яких включала рівне число щурів кожної статі. До першої групи входили 20 щурів (група інтактних тварин), які утримувалися в лабораторному приміщенні у клітках на звичайному режимі харчування за умов вільного доступу до їжі та води впродовж того ж терміну, як і тварини інших груп. До другої групи віднесено тварин контрольної групи (30 щурів), у яких викликали генералізований больовий синдром. До третьої та четвертої груп входили тварини (по 35 щурів у кожній), яким на тлі розвитку БС вводили ДК і НМ відповідно.

Біль (БС), що розцінюється дослідниками як такий, що відповідає, певною мірою, хронічному больовому навантаженню викликали підшкірним уведенням в підошовну частину задньої кінцівки (лівої) повного ад'юванта Фрейнда (АФ) в об'ємі 0,1 мл, що, за даними літератури [1, 31], є одним з найбільш потужних агентів, здатних відтворювати запальний стан, що характеризується виразною больовою реакцією. За даного способу моделювання біль розвивається поступово, розповсюджуючись від ураженої кінцівки на інші суглоби, органи та тканини (генералізація больової та запальної реакцій) і значно посилюється з часом (нерідко дослідники у такий спосіб моделюють ревматичну та іншу запальну патологію).

Досліджувані лікарські засоби: неселективний інгібітор ЦОГ ДК, таблетки по 50 мг; селективний інгібітор ЦОГ-2 НМ, таблетки по 100 мг.

Вибір НПЗП зумовлений декількома міркуваннями. По-перше, різні за хімічною

будовою та селективністю відносно ЦОГ-1 та ЦОГ-2 НПЗП можуть у різному ступені проявляти кардіотропну (кардіотоксичну) дію, як зазначалося вище. По-друге, кількість, характер та розвиток побічних (в т.ч. токсичних) реакцій у різних за селективністю до ЦОГ-1 та ЦОГ-2 НПЗП неоднакові.

Лікарські засоби у терапевточно-ефективних дозах, перерахованих для щурів: для ДК – 8 мг/кг, для НМ – 15 мг/кг маси тіла тварини вводили через спеціальний металевий зонд у шлунок в 1 % крохмальному зависі.

Досліджувані НПЗП вводили через 60 хв після застосування АФ, а далі – щоденно, 1 раз на добу (з 10 до 12 год). Тривалість уведення препаратів та спостереження за тваринами складала 60 діб після застосування АФ і аргументована власне запаленням і болем, що характеризується за використання даного патогенного агента різними етапами розвитку (гострим, маніфестації, згасання).

Функціональний стан серцево-судинної системи, поведінкові, рухові, вегетативні реакції досліджувалися в динаміці у терміни, що відповідали певним етапам розвитку патологічного процесу. Так, реєстрація досліджуваних показників відбувалася до застосування АФ – вихідні дані, через 7, 14, 28, 42 та 60 діб після введення АФ. Саме на 7-14 доби спостерігається максимум розвитку місцевої реакції на уведення АФ, 14-35-42 доби є термінами, коли відбувається генералізація (маніфестація) больової та запальної реакцій, період від 42 до 60 доби характеризується як згасання патологічного процесу, що виник за умов однократного уведення патогенного агента.

Оцінку клінічних проявів як власне патологічного процесу, так і стану, коли на тлі БС застосовували лікарські засоби, проводили за показниками виживання, зовнішнього виду тварин, рухової активності, змін поведінки, здатності споживати воду та їжу, зоосоціальних відносин, здатності реагувати на зовнішні подразники (звукові, механічні), деякі вегетативні функції. Функціональний стан серцево-судинної системи оцінювали за критеріальними показниками її діяльності, а саме – артеріального тиску (АТ) та частоти серцевих скорочень (ЧСС) на електронній установці Ugo Basile, Італія.

Досліди з вивчення впливу Диклофенаку у різних дозах на виживання тварин за умов БС проведено на статевозрілих нелінійних білих щурах обох статей з вихідною масою (170,3±6,3) г, які утримувалися на стандартному раціоні харчування у віварії за умов вільного доступу до їжі та води, і саме ці тварини були розподілені за чотирма групами. Патологічний процес (БС) викликали способом, аналогічним тому, що описаний вище.

Тваринам усіх чотирьох груп (по 15 особин у кожній) було уведено повний АФ, а потім щоденно щури отримували ДК, кожна з груп – у відповідній дозі: 2,0 мг/кг, 4,0 мг/кг, 6,0 мг/кг та 8,0 мг/ кг. За умов щоденного уведення ДК кожній тварині впродовж 60 діб у зазначених дозах спостерігали за станом тварин, їхнім зовнішнім виглядом, поведінковими реакціями, руховою активністю, здатністю вживати корм та воду; щоденно відмічали загибель щурів та у відповідні терміни підраховували сумарну дозу ДК, що отримали тварини за певну кількість діб спостереження.

Обробка даних. Нормальність розподілу оцінювали за критерієм Shapiro-Wilk (W). Дані представлені у вигляді середнього арифметичного та стандартної похибки репрезентативності середнього значення. Вірогідність між середніми значеннями у двох вибірках визначали за критерієм Стьюдента при нормальному розподілі. Статистично значущими вважали відмінності при рівні значущості не менше 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Серед інтактних тварин не було зареєстровано загибелі тварин упродовж усього терміну спостереження за ними. Тварини цієї групи не мали відхилень у поведінкових, вегетативних, рухових реакціях, охоче споживали корм та воду, адекватно реагуючи на зовнішні подразники.

За умов розвитку БС впродовж 60 діб після однократного застосування АФ також не

спостерігалося загибелі тварин (2 група; контроль на патологічний стан – БС) (табл. 1). Клінічно відмічається больова реакція за пальпації суглобів, обмеження рухової активності в них, особливо у задніх кінцівках, з наступним зниженням м'язового тонусу та плюсклістю м'язів, зниженням апетиту та втратою маси тіла.

Таблиця 1

Летальність [o&] тварин на тлі больового синдрому за умов застосування НПЗП, різних за селективністю до циклооксигенази

Група тварин	Термін дослідження, доба						
	Вихідні дані	7	14	21	28	42	60
Інтактні	20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20
БС,	30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30
% загибелі		0	0	0	0	0	0
БС+ДК	35	3/35	5/32	3/27	0/24	0/24	0/24
% загибелі		8,6	15,6	11,1	0	0	0
БС+НМ	35	0/35	0/35	0/35	0/35	0/35	0/35
% загибелі		0	0	0	0	0	0

Примітка. [o&] - відношення кількості загиблих тварин до кількості тварин у групі.

Рухова активність тварин за застосування АФ помітно знижувалася, уповільнювалися рефлекси та їхня інтенсивність, про що свідчили зміни реакцій на звукове та механічне подразнення. Первинною реакцією на зазначений патогенний агент були зміни у суглобах. Вони були найбільш виразними та у різному ступені проявлялися, фактично, у всіх тварин, і супроводжувалися набряком стопи, щиколотки, гомілковостопного, колінного суглобів, набряком м'яких тканин стегна, обмеженням рухливості ураженої кінцівки, а також вокалізацією тварини за умов пальпації кінцівки в цілому або будь-якого із суглобів ураженої кінцівки, що є свідченням виразної больової реакції. Такі зміни починали формуватися, фактично, з першої доби після уведення АФ і відзначалися як дуже виразні на 3-ю добу. Вторинна імунологічна реакція – запалення контрлатеральної лапи – починала формуватися через 7-11 діб після уведення АФ, досягала максимуму на 25-28 доби експерименту, що узгоджується з даними інших дослідників [1, 7, 31]. Механічне подразнення і, навіть, обережна пальпація контрлатеральної лапи призводила до вокалізації та/або відсмикування кінцівки, що також свідчило про больову реакцію. Первинна реакція на уведення повного АФ характеризувалася також ціанозом вушних раковин, носа та появою еритематозних вузликів на вушних раковинах.

За умов застосування ДК більшість тварин була малорухливою, щури неохоче споживали корм та воду. На тлі розвитку БС за дії ДК була зареєстрована загибель трьох тварин (з 35) впродовж перших 7 діб; впродовж наступних 7 діб загинуло ще 5 тварин, а до 21 доби спостереження – ще 3 щури (табл. 1). Загальна кількість загиблих тварин склала 11 щурів (або 31 %). Таким чином, застосування ДК на тлі БС, викликаного введенням АФ, призводило до суттєвого зростання загибелі тварин порівняно до аналогічного показника у тварин контрольної групи.

Таким чином, найвища смертність щурів зареєстрована у гострий період БС та на початку періоду маніфестації запалення та болю, викликаного введенням АФ (14 та 21 доба від уведення).

За умов застосування НМ на тлі БС не зареєстровано загибелі тварин впродовж 60 діб спостереження. Водночас, відмічено підвищення агресивності, настороженості та рухової активності тварин, які лікувалися НМ (табл. 1.).

Висока смертність щурів за умов застосування ДК на тлі БС і, власне, прояв його

токсичної дії, обґрунтували доцільність проведення досліджень з вивчення дозової залежності даного ефекту.

За даними табл. 2, де для зручності сприйняття та оцінки результатів щодо застосування ДК у дозі 8,0 мг/кг додатково наводяться дані з табл. 1, очевидно, що за умов щоденного тривалого застосування ДК у дозах 2,0 мг/кг, 4,0 мг/кг та 6,0 мг/кг маси тіла тварини, як і серед щурів контрольної групи, у жодному випадку не було зареєстровано загибелі впродовж усього терміну спостереження. За час досліду – 60 діб – тварини отримали сумарні дози ДК 120,0 мг/ кг, 240,0 мг/ кг і 360,0 мг/ кг відповідно.

Таблиця 2

Виживання щурів на тлі больового синдрому, індукованого повним ад'ювантом Фрейнда, за умов застосування диклофенаку у різних дозах

Термін спостереження, доба	Доза (мг/кг) препарату та ефект*							
	2,0		4,0		6,0		8,0	
	доза сумарна[?]	ефект	доза сумарна	ефект	доза сумарна	ефект	доза сумарна	ефект
7	14	0/15	28	0/15	42	0/15	56	3/35
14	28	0/15	56	0/15	84	0/15	112	5/27
21	42	0/15	84	0/15	126	0/15	168	3/14
28	56	0/15	112	0/15	168	0/15	224	0/11
42	84	0/15	168	0/15	252	0/15	336	0/7
60	120	0/15	240	0/15	360	0/15	480	0/7

Примітки:

1. * - відношення кількості загиблих тварин до загальної кількості тварин у даній групі.

2. [oc] - надано сумарну дозу за відповідну кількість діб.

Водночас, відмічалися певні відмінності у поведінкових реакціях у щурів дослідних груп: дратівливість, зниження рухливості.

Лише за умов застосування одноразової дози 8,0 мг/кг та за сумарної дози 56,0 мг/кг (7-ми разове уведення ДК) спостерігалася загибель 8,6 % щурів. Смертність щурів, як зазначалося у табл. 1, зростала до 31 %. Відмічено, що саме до 21 доби за умов щоденного уведення ДК в дозі 8 мг/кг та за сумарної дози препарату 112,0 мг/кг через 14 діб та 168,0 мг/кг через 21 добу реєструвалася загибель щурів. В подальші терміни спостереження за умов зростання сумарної дози до 224,0 мг/ кг, 336,0 мг/кг та 480,0 мг/кг (на 28, 42 та 60 доби відповідно) загибелі тварин не відмічалося.

Вважати артефактом результати даного дослідження не можна, адже воно проведене на значній кількості тварин, що перебували в аналогічних умовах експерименту на однаковому режимі утримання та харчування; результати дослідження отримані за умов тривалого (багаторазового) уведення препарату; дане дослідження було проведено загалом чотири рази із відтворенням однакових умов експерименту у різні пори року на тваринах обох статей; ефект (відповідна загибель тварин за умов щоденного застосування ДК у дозі 8,0 мг/кг впродовж 60 діб на тлі БС) був стабільним, тобто підтверджувався щоразу.

На даному етапі дослідження за відсутності даних літератури з вивчення токсичності ДК за тривалого його уведення на тлі БС, об'єктивних аргументів для пояснення отриманих фактів немає. Слід зауважити, що власне АФ викликає активацію клітинної та гуморальної ланок імунітету, він є потужним агентом, що індукує больову реакцію. Можна зробити припущення, що загибель тварин зумовлена суттєвими змінами імунного статусу на тлі БС, що призводить до підвищення токсичності ДК за умов його застосування у одноразовій дозі 8,0 мг/кг саме у гострий період патологічного процесу. Можливо, загибель

тварин зумовлена впливом ДК на серцево-судинну систему щурів, дослідження якого буде надано нижче. Не виключено, що факт загибелі значного числа тварин на тлі БС за застосування ДК зумовлений метаболітами, індукованими процесом фармакокінетичної взаємодії власне повного АФ та ДК. Не слід зневажати фактом можливого негативного впливу як АФ, так і ДК на інші органи та системи саме у гострий період патологічного процесу. Відомо, що тривале застосування ДК на тлі болю та запалення призводить до ураження серця, нирок, печінки тощо. Можливо, цей ефект посилюється взаємодією з АФ, якому, як і ДК, притаманний негативний вплив на різні органи та системи. Так, за введення АФ уражуються селезінка, лімфатичні вузли, ЦНС (алергічний енцефаломієліт без явищ демієлінізації), очі (кон'юнктивіт, епісклерит, увеїт, іридоцикліт), ШКТ (діарея), печінка, нирки (нефрити) та сечовидільні шляхи [1, 7, 31]. Не можна не згадати результати ґрунтовних експериментальних та клінічних досліджень, проведених раніше, зі свідченнями, що запальний процес впливає на всі етапи взаємодії ксенобіотиків з організмом, починаючи з вибіркового гальмування активності ферментів окислювальної і кон'югаційної фаз метаболізму, сповільнення процесів елімінації, і завершуючи змінами їх фармакологічної активності та токсичності [3, 4, 16]. Зокрема, при аутоімунному запаленні найбільшою мірою пригнічуються активності цитохромів Р4502Е1, 2С та 3А, UDP-глюкуроніл трансферази, фенолсульфотрансферази і глутатіон-S-трансферази та посилюється активність ферменту деградації гемопротеїнів – гемоксигенази. Це може пояснювати той факт, що запальний процес супроводжується значним гальмуванням елімінації з організму щурів ДК, а також зростанням анальгетичної активності, гастро- і нефротоксичності останнього, причому максимальні зміни цитохром Р450-залежних монооксигеназ, ферментів метаболічної елімінації ДК виникають на пікові запальної реакції [17, 18].

Отриманий факт, а також те, що після 21 доби від уведення АФ (за умов генералізації та згасання болю та запалення) не спостерігалося загибелі тварин, не можна пояснити, базуючись на даних проведеного дослідження. Окреслені питання потребують спеціально спланованих досліджень з визначенням біохімічного гомеостазу, фармацевтичної, фармакокінетичної та фармакодинамічної взаємодії, зокрема, АФ з ДК, проведенням патоморфологічного вивчення, дослідження впливу ДК на інших моделях болю тощо. І хоча дані, отримані за експериментальних досліджень не можуть бути абсолютно екстрапольованими на людину, водночас, на нашу думку, даний результат може бути передосторогою для тривалого застосування ДК за умов БС, особливо, травматичної та/або вогнепальної етіології, коли до патологічного процесу можуть залучатися інші органи та системи.

Встановлено, що БС, індукований уведенням АФ, супроводжується розвитком гіпертензії, починаючи з перших діб після уведення АФ, та зменшенням ЧСС у період згасання патологічного процесу (табл. 3).

У тварин контрольної групи на тлі БС зареєстровано значне підвищення АТ на 15 % у всі терміни спостереження.

За умов застосування ДК визначено, що препарат не запобігав підвищенню АТ відносно до вихідних значень, однак спостерігалася тенденція (а в деякі терміни спостереження – 14 доба – достеменні зміни) до зниження АТ порівняно до значень цього показника, що відмічалися у тварин контрольної групи. Отже, застосування ДК на тлі БС не призводить до посилення гіпертензивного ефекту АФ.

Таблиця 3

Артеріальний тиск (M ± m, мм рт. ст.) у щурів за умов застосування НПЗП на тлі больового синдрому

Група	Термін спостереження, доба					
	вихідні дані	7	14	28	42	60
1	2	3	4	5	6	7
БС	85,2± 1,53	97,5± 1,52	97,9± 1,71	97,2± 1,50	97,2± 2,0	89,5± 2,10
n	30	30	30	30	30	30
p		≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05
БС+ДК	83,55± 1,1	94,5± 2,3	92,75± 1,7	92,17± 2,4	96,92± 1,9	89,92± 2,6
n	35	32	27	24	24	24
p		≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05
p_1		≥0,05	≤0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05
БС+НМ	84,08± 3,4	99,05± 2,6	97,3± 1,6	99,2± 2,5	102,3± 1,4	98,3± 2,0
n	35	35	35	35	35	35
p		≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05
p_1		≥0,05	≥0,05	≥0,05	≤0,05	≤0,05

Примітки (тут і в наступній таблиці):

1. p – рівень значущості результату відносно вихідних значень у даній групі;
2. p_1 – рівень значущості результату відносно значень у тварин контрольної групи (БС) на відповідний термін спостереження.

До підвищення АТ відносно до вихідних значень упродовж усього періоду спостереження призводив НМ, а після 28 доби – до більш значного зростання цього показника не лише відносно до вихідних величин, а й до того рівня, що відмічався у тварин контрольної групи. Тобто, НМ сприяв розвитку гіпертензивної реакції на тлі БС (посилював гіпертензивну дію АФ), особливо суттєво – у період маніфестації та згасання БС. Можливо, даний факт пояснюється дозовим (сумарним) навантаженням НМ та негативним впливом на серцевий м'яз та/або судини. Даний результат обґрунтовує застереження щодо застосування НМ на тлі кардіальної патології, зокрема, гіпертензії та свідчить про можливість дестабілізації АТ на тлі БС.

На тлі БС у щурів відзначалося підвищення ЧСС (перша половина терміну спостереження) на (3-5) % від вихідного значення, але ці зміни не були статистично значущими та закономірними (табл. 4). Статистично значимі зміни (зниження) ЧСС необхідно відмітити через (42-60) діб індукції БС та запалення.

Не призводив до порушення ритму та зміни ЧСС НМ у перші 28 діб після введення АФ. В подальші терміни спостереження за умов застосування НМ (через 42 доби після введення АФ) – суттєве зменшення цього показника на (7,6-12) %, причому ця зміна була значущою не лише відносно до вихідних значень у тварин даної групи, а й до значень, що реєструвалися у тварин контрольної групи. За умов застосування ДК на тлі БС спостерігалося суттєве зниження ЧСС відносно до вихідних даних, починаючи з 42 доби.

Отримані результати свідчать, що АФ призводив до незначного коливання ЧСС у бік зростання цього показника впродовж першої половини терміну спостереження, а надалі сприяв суттєвому зменшенню ЧСС. Фактично на тлі БС на ЧСС не впливали НПЗП впродовж першої половини терміну спостереження (28

Таблиця 4

Частота серцевих скорочень (M ± m, уд/хв) у щурів за застосування НПЗП на тлі больового синдрому

Група	Термін спостереження, доба					
	вихідні дані	7	14	28	42	56-60
1	2	3	4	5	6	7
БС	385,2± 8,99	398,9± 8,08	396,77± 8,70	386,75± 11,02	364,1± 6,44	340,1± 9,78
n	30	30	30	30	30	30
p		≥0,05	≥0,05	≥0,05	≤0,05	≤0,05
БС+ДК	386,33± 13,29	382,4± 9,36	373,3± 9,48	394,88± 13,04	360,5± 9,0	362,2± 10,17
n	35	32	27	24	24	24
p		≥0,05	≥0,05	≥0,05	≤0,05	≤0,05
p_1		≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05	≥0,05
БС+НМ	385,18± 13,43	366,2± 15,07	383,85±13 ,93	376,23± 21,79	340,0± 4,52	350,75± 7, 20
n	35	35	35	35	35	35
p		≥0,05	≥0,05	≥0,05	≤0,05	≤0,05
p_1		≥0,05	≥0,05	≥0,05	?0,05	?0,05

діб), тоді як надалі досліджувані лікарські засоби, найбільшою мірою – НМ, призводили до достовірного зниження ЧСС.

Висновки

1. Застосування НПЗП, різних за селективністю до ЦОГ, для надання медичної допомоги військовослужбовцям в умовах бойових дій, коли больовий синдром (тривалий біль), що розвивається за травматичного та/або вогнепального ураження, може призводити до порушень у функціонуванні серцево-судинної системи, потребує особливої уваги та обережності військових медиків на етапах першої лікарської, кваліфікованої і спеціалізованої та високоспеціалізованої допомоги.

2. Встановлено, що тривале застосування диклофенаку на тлі больового синдрому, в тому числі, що розвивається за травматичного та/або вогнепального ураження в умовах бойових дій, повинно супроводжуватися постійним моніторингом стану серцево-судинної та інших систем, поведінкових, вегетативних функцій, рефлекторних реакцій.

3. Виявлено, що тривале застосування диклофенаку доцільно здійснювати у найнижчих ефективних дозах, контролюючи сумарні добову та курсову дози препарату.

4. Визначено, що диклофенак не впливає на рівень артеріального тиску, а німесулід призводить до посилення артеріальної гіпертензії на тлі больового синдрому, індукованого повним ад'ювантом Фрейнда.

5. Виявлено, що на тлі розвитку больового синдрому (до 28 доби) диклофенак та німесулід не впливають на частоту серцевих скорочень. У періоди маніфестації та згасання больового синдрому різні за селективністю до циклооксигенази НПЗП не призводять до усунення брадикардії, розвиток якої зумовлений патологічним процесом. Виразність дії німесуліду на частоту серцевих скорочень перевищує вплив диклофенаку.

Література

1. Адъювантная болезнь (морфология, патогенез, экспериментальная терапия) / А.С. Саратиков, А.И. Венгеровский, Т.П. Прищеп . – Томск : изд-во Томск, ун-та, 1983. – 104 с.

2. Белянская Н.Э. Клинико-патогенетические особенности НПВП-индуцированной гастропатии у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом : автореф. … канд. мед. наук : 14.01.04 / Н.Э. Белянская – Казань, – 2010. – 23 с.

3. Волощук Н. І. Статевий диморфізм фармакокінетики диклофенаку натрію у щурів з ад'ювантним артритом / Н. І. Волощук // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2009. – №5 (12). – С. 33–37.

4. Волощук Н. І. Статевий диморфізм фармакологічної активності та токсичності диклофенаку натрію у щурів з ад'ювантним артритом / Н. І. Волощук // Медичні перспективи. – 2009. - Т. XIV. – №4. – С. 11–16.

5. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рек.; под ред. А.В. Стефанова. – Киев : Авиценна, 2002 . – 528 с.

6. Елисеев М.С. Нимесулид в лечении острой боли в ревматологической практике: почему ниша по-прежнему занята / М.С. Елисеев // Медицинский совет. – 2016. – №17. – С. 110–112.

7. Иманаева А.Я. Изучение противовоспалительной активности липоевой кислоты на модели адъювант-индуцированного артрита крыс/ А.Я. Иманаева, Л.Н. Залялютдинова, Д.Э. Цыплаков // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 6 (часть 3). – С. 596 – 600.

8. Каратеев А.Е. Целекоксиб, эторикоксиб, мелоксикам и нимесулид: достоинства и недостатки / А.Е. Каратеев // Ревматология. Травматология. Ортопедия. – 2011. – №1. – С. 9 – 19.

9. Каратеев А.Е. Количественная и качественная оценка риска осложнений при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов как основа формирования рекомендаций по их контролю и профилактике / А.Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2014. – Т.8, №1. – С. 64 – 72.

10. Князькова И.И. Терапевтический потенциал диклофенака при остром болевом синдроме / И.И. Князькова // Ліки України. – 2014. – №1. – С. 37-42. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/likukr_2014_1_10.

11. Козачок Н.Н. Лидер XXI века в лечении болевого синдрома / Н.Н. Козачок, М.Н. Селюк // Український медичний часопис. – 2010. – Т.3, №77 – С. 55-58 Князькова И.И. Терапевтический потенциал диклофенака при остром болевом синдроме / И.И. Князькова // Ліки України. – 2014. – №1. – С. 37 – 42. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/likukr_2014_1_10.

12. Котова О.В. НПВП: в поисках золотой середины – соотношение безопасность/эффективность / О.В. Котова // Справочник поликлинического врача. – 2013. – №1. – С. 15-18.

13. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов циклооксигеназы-2 в начале XXI века / Е.Л. Насонов // Русский медицинский журнал. Ревматология. – 2003. – Т.11, № 7. – С. 375-378.

14. Насонов Е.Л. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы / Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, Н.В. Чичасова // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 51. – С. 609–623.

15. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида в реальной клинической практике / А.Е. Каратеев, Л.И. Алексеева, Е.А. Братыгина, Т.Б. Аширова // РМЖ. – 2009. – Т.17, №21. – С. 1466 –1471.

16. Петровська Г.П., Пентюк О.О. Гальмування процесів біотрансформації ксенобіотиків при ад'ювантному артриті. Зв'язок з активністю запального процесу та оксидативним і нітрозактивним стресом // Медична хімія. – 2005. – Т.7, №2. – С. 5 – 9.

17. Петровська Г.П. Фармакокінетика, анальгетичний ефект та токсичність диклофенаку натрію у щурів з експериментальним запальним процесом // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2004. – №3. – С. 87 – 91.

18. Петровська Г.П. Ферментні системи кон'югації ксенобіотиків у щурів з ад'ювантним артритом, кореляція з активністю запального процесу // Буковинський медичний вісник. – 2005. – Т.9, №2. – С. 192 – 194.

19. Порівняльна оцінка протизапальної активності німесуліду, диклофенаку та амлодипіну за ад'ювантного артриту / Н.М. Серединська, Л.М. Киричок, М.А. Мохорт, Г.В. Павлюк // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2013. – Т. 33, №2. – С. 65 – 69.

20. Рациональное применение НПВП – баланс эффективности и безопасности (обзор литературы) / Н.В. Журавлева, В.Г. Кукес, А.Б. Прокофьев [и др.] // Междунар. журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – №6 (часть 4). – С. 687–696.

21. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / А.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов, В.Т. Ивашкин, А.И. Мартынов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – 56. – С. 1–29; https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29.

22. Серединська Н.М. Комбіноване застосування антигіпертензивних і нестероїдних протизапальних препаратів: проблеми та перспективи / Н. Серединська, З. Омельяненко, В. Хоменко // Науковий журнал МОЗ України. – 2015. – № 1(7). – С. 46–56.

23. Скороходов А.П. Нимесулид: возможные механизмы действия, показания к назначению, особенности применения в клинической практике / А.П. Скороходов, О.В. Полянская // РМЖ. – 2013. –Т. 21, №30. – С.1546–1548.

24. Шуба Н.М. НПВП-риски и выбор безопасной терапии / Н.М. Шуба, Т.Д. Воронова, Ю.О. Кокунов // Укр. ревматол. журнал – 2018. – №1 (71) – С. 16–22.

25. Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: five year prospective study / L. Innala, B. Moller, L. Ljiung [et al.] // Arthritis Res. Ther. – 2011. – N13. – P. 131–137.

26. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomized comparison / C. Cannon, S. Curtis, G. FitzGerald [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 368(9549), N18. – P.1771–1781.

27. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis / S.Trelle, S. Reichenbach, S.Wandel [et al.] // BMJ. – 2011.- N342. – P. 7086–7116.

28. Effects of a cyclooxygenase-2 preferential inhibitor in young healthy dogs exposed to air pollution: a pilot study / L. Calderyn-Garciduecas, A. Mora-Tiscareco, G. Gymez-Garza G. [et al.] // Toxicol. Pathol. – 2009. –Vol. 37, N5. – P. 644–660.

29. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors / W. B.White, J. Kent, A. Taylor et all. // Hypertension. – 2002. – N 39. – P. 929–934.

30. Europen convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 52 p.

31. Darren L. A. Animal models of rheumatoid arthritis / L.A. Darren, M. M. Ashley, B.Mc. Iain, Y.L. Foo // Eur. J. Immunol. – 2013. – Vol. 39, N 8. – P. 2040–2044.

32. Herrera J.A. Comparative evaluation of the effectiveness and tolerability of nimesulide versus rofecoxib taken once a day in the treatment of patients with knee osteoarthritis / J.A. Herrera, M. Gonzalez / / Am. J. Ther. – 2003. – Vol.10, N6. – P. 468–472.

33. Koo B.K. Effect of celecoxib on restenosis after coronary angioplasty with a Taxus stent: an open-label randomized controlled study / B.K. Koo, Y.S. Kim, K.W. Park // Lancet. – 2007. – N370. – P. 567–574.

34. Lanas A. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study / A. Lanas, J. Tomero, J.L. Zamorano // Ann Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69, N8. – P. 1453–1458.

35. McInnes I.B. The pathogenesis of rheumatoid arthritis / I.B. McInnes, G. Schett // N Engl. J Med. – 2011. – Vol. 365, N23. – P. 2205–2219.

36. Nelson Mk. Drug treatment of elevated blood pressure / Mk. Nelson // Australian Prescriber. – 2010. – N33. – P. 108–112.

37. Nimesulide and meloxicam are a safe alternative drugs for patients intolerant to nonsteroidal anti–inflammatory drugs / G.E. Senna, G. Passalacqua, A. Dama [et al.] // Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 5, N10. – P. 393–396.

38. Nimesulide: 25 years later / C. Mattia, S. Ciarcia, A. Muhindo, F. Colluzzi // Minerva Med. – 2010. – Vol.101, N4. – P. 285–293.

39. Risk of atrial fibrillation and stroke in rheumatoid arthritis: Danish nationwide cohort study / J. Lindhardsen, O. Ahlehoff, G.H. Gislason

[et al.] // BMJ. – 2012. – Vol. 344, N8. – P. 1257–1261.

40. Risk of congestive heartfailure with nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective Cyclooxygenase 2 inhibitors: a class effect? / M. Hudson, E. Rahme, H. Richard, L. Pilote // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 57, N33. – P. 516–523.

41. Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular even / V. Strand / / Lancet. – 2007. – N 370(9605). – P. 2138–2151.

References

1. Ad'yuvantnaya bolezn (morfologiya, patogenez, eksperimentalnaya terapiya) / A.S. Saratikov, A.I. Vengerovskiy, T.P. Prischep . – Tomsk : izd-vo Tomsk, un-ta, 1983. – 104 s.

2. Belyanskaya N.E. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti NPVP-indutsirovannoy gastropatii u bolnyih revmatoidnyim artritom i osteoartrozom : avtoref. … kand. med. nauk : 14.01.04 / N.E. Belyanskaya – Kazan, – 2010. – 23 s.

3. Voloschuk N. I. Stateviy dimorfIzm farmakokInetiki diklofenaku natrIyu u schurIv z ad'yuvantnim artritom / N. I. Voloschuk // FarmakologIya ta lIkarska toksikologIya. – 2009. – №5 (12). – S. 33–37.

4. Voloschuk N. I. Stateviy dimorfIzm farmakologIchnoYi aktivnostI ta toksichnostI diklofenaku natrIyu u schurIv z ad'yuvantnim artritom / N. I. Voloschuk // MedichnI perspektivi. – 2009. - T. HIV. – №4. – S. 11–16.

5. Doklinicheskie issledovaniya lekarstvennyih sredstv : metod. rek.; pod red. A.V. Stefanova. – Kiev : Avitsenna, 2002 . – 528 s.

6. Eliseev M.S. Nimesulid v lechenii ostroy boli v revmatologicheskoy praktike: pochemu nisha po-prezhnemu zanyata / M.S. Eliseev // Meditsinskiy sovet. – 2016. – №17. – S. 110–112.

7. Imanaeva A.Ya. Izuchenie protivovospalitelnoy aktivnosti lipoevoy kislotyi na modeli ad'yuvant-indutsirovannogo artrita kryis/ A.Ya. Imanaeva, L.N. Zalyalyutdinova, D.E. Tsyiplakov // Fundamentalnyie issledovaniya. – 2013. – №6 (chast 3). – S. 596 – 600.

8. Karateev A.E. Tselekoksib, etorikoksib, meloksikam i nimesulid: dostoinstva i nedostatki / A.E. Karateev // Revmatologiya. Travmatologiya. Ortopediya. – 2011. – №1. – S. 9 – 19.

9. Karateev A.E. Kolichestvennaya i kachestvennaya otsenka riska oslozhneniy pri ispolzovanii nesteroidnyih protivovospalitelnyih preparatov kak osnova formirovaniya rekomendatsiy po ih kontrolyu i profilaktike / A.E. Karateev // Sovremennaya revmatologiya. – 2014. – T.8, №1. – S. 64 – 72.

10. Knyazkova I.I. Terapevticheskiy potentsial diklofenaka pri ostrom bolevom sindrome / I.I. Knyazkova // LIki UkraYini. – 2014. – №1. – S. 37-42. – Rezhim dostupu: http://nbuv.gov.ua/UJRN/likukr_2014_1_10.

11. Kozachok N.N. Lider XXI veka v lechenii bolevogo sindroma / N.N. Kozachok, M.N. Selyuk // UkraYinskiy medichniy chasopis. – 2010. – T.3, №77 – S. 55-58 Knyazkova I.I. Terapevticheskiy potentsial diklofenaka pri ostrom bolevom sindrome / I.I. Knyazkova // LIki UkraYini. – 2014. – №1. – S. 37 – 42. – Rezhim dostupu: http://nbuv.gov.ua/UJRN/likukr_2014_1_10.

12. Kotova O.V. NPVP: v poiskah zolotoy seredinyi – sootnoshenie bezopasnost/effektivnost / O.V. Kotova // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. – 2013. – №1. – S. 15-18.

13. Nasonov E.L. Primenenie nesteroidnyih protivovospalitelnyih preparatov i ingibitorov tsiklooksigenazyi-2 v nachale XXI veka / E.L. Nasonov // Russkiy meditsinskiy zhurnal. Revmatologiya. – 2003. – T.11, № 7. – S. 375-378.

14. Nasonov E.L. Rekomendatsii EULAR po lecheniyu revmatoidnogo artrita – 2013: obschaya harakteristika i diskussionnyie problemyi / E.L. Nasonov, D.E. Karateev, N.V. Chichasova // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. – 2013. – № 51. – S. 609–623.

15. Otsenka chastotyi razvitiya pobochnyih effektov pri dlitelnom ispolzovanii nimesulida v realnoy klinicheskoy praktike / A.E. Karateev, L.I. Alekseeva, E.A. Bratyigina, T.B. Ashirova // RMZh. – 2009. – T.17, №21. – S. 1466 –1471.

16. Petrovska H.P., Pentiuk O.O. Halmuvannia protsesiv biotransformatsii ksenobiotykiv pry adiuvantnomu artryti. Zviazok z aktyvnistiu zapalnoho protsesu ta oksydatyvnym i nitrozaktyvnym stresom / / Medychna khimiia. – 2005. – T.7, №2. – S. 5 – 9.

17. Petrovska H.P. Farmakokinetyka, analhetychnyi efekt ta toksychnist dyklofenaku natriiu u shchuriv z eksperymentalnym zapalnym protsesom / / Biomedical and Viosocial Anthropology. – 2004. – №3. – S. 87 – 91.

18. Petrovska H.P. Fermentni systemy koniuhatsii ksenobiotykiv u shchuriv z adiuvantnym artrytom, koreliatsiia z aktyvnistiu zapalnoho protsesu // Bukovynskyi medychnyi visnyk. – 2005. – T.9, №2. – S. 192 – 194.

19. Porivnialna otsinka protyzapalnoi aktyvnosti nimesulidu, dyklofenaku ta amlodypinu za adiuvantnoho artrytu / N.M. Seredynska, L.M. Kyrychok, M.A. Mokhort, H.V. Pavliuk // Farmakol. ta likarska toksykol. – 2013. – T. 33, №2. – S. 65 – 69.

20. Ratsionalnoe primenenie NPVP – balans effektivnosti i bezopasnosti (obzor literaturyi) / N.V. Zhuravleva, V.G. Kukes, A.B. Prokofev [i dr.] // Mezhdunar. zhurnal prikladnyih i fundamentalnyih issledovaniy. – 2016. – №6 (chast 4). – S. 687–696.

21. Ratsionalnoe ispolzovanie nesteroidnyih protivovospalitelnyih preparatov. Klinicheskie rekomendatsii / A.E. Karateev, E.L. Nasonov, V.T. Ivashkin, A.I. Martyinov [i dr.] // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. – 2018. – 56. – S. 1–29; https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29.

22. Seredynska N.M. Kombinovane zastosuvannia antyhipertenzyvnykh i nesteroidnykh protyzapalnykh preparativ: problemy ta perspektyvy / N. Seredynska, Z. Omelianenko, V. Khomenko // Naukovyi zhurnal MOZ Ukrainy. – 2015. – № 1(7). – S. 46–56.

23. Skorohodov A.P. Nimesulid: vozmozhnyie mehanizmyi deystviya, pokazaniya k naznacheniyu, osobennosti primeneniya v klinicheskoy praktike / A.P. Skorohodov, O.V. Polyanskaya // RMZh. – 2013. –T. 21, №30. – S.1546–1548.

24. Shuba N.M. NPVP-riski i vyibor bezopasnoy terapii / N.M. Shuba, T.D. Voronova, Yu.O. Kokunov / / Ukr. revmatol. zhurnal – 2018. – №1 (71) – S. 16–22.

25. Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: five year prospective study / L. Innala, B. Moller, L. Ljiung [et al.] // Arthritis Res. Ther. – 2011. – N13. – P. 131–137.

26. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomized comparison / C. Cannon, S. Curtis, G. FitzGerald [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 368(9549), N18. – P.1771–1781.

27. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis / S.Trelle, S. Reichenbach, S.Wandel [et al.] // BMJ. – 2011.- N342. – P. 7086–7116.

28. Effects of a cyclooxygenase-2 preferential inhibitor in young healthy dogs exposed to air pollution: a pilot study / L. Calderyn-Garciduecas, A. Mora-Tiscareco, G. Gymez-Garza G. [et al.] // Toxicol. Pathol. – 2009. –Vol. 37, N5. – P. 644–660.

29. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors / W. B.White, J. Kent, A. Taylor et all. // Hypertension. – 2002. – N 39. – P. 929–934.

30. Europen convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 52 p.

31. Darren L. A. Animal models of rheumatoid arthritis / L.A. Darren, M. M. Ashley, B.Mc. Iain, Y.L. Foo // Eur. J. Immunol. – 2013. – Vol. 39, N 8. – P. 2040–2044.

32. Herrera J.A. Comparative evaluation of the effectiveness and tolerability of nimesulide versus rofecoxib taken once a day in the treatment of patients with knee osteoarthritis / J.A. Herrera, M. Gonzalez / / Am. J. Ther. – 2003. – Vol.10, N6. – P. 468–472.

33. Koo B.K. Effect of celecoxib on restenosis after coronary angioplasty with a Taxus stent: an open-label randomized controlled study / B.K. Koo, Y.S. Kim, K.W. Park // Lancet. – 2007. – N370. – P. 567–574.

34. Lanas A. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study / A. Lanas, J. Tomero, J.L. Zamorano // Ann Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69, N8. – P. 1453–1458.

35. McInnes I.B. The pathogenesis of rheumatoid arthritis / I.B. McInnes, G. Schett // N Engl. J Med. – 2011. – Vol. 365, N23. – P. 2205–2219.

36. Nelson Mk. Drug treatment of elevated blood pressure / Mk. Nelson // Australian Prescriber. – 2010. – N33. – P. 108–112.

37. Nimesulide and meloxicam are a safe alternative drugs for patients intolerant to nonsteroidal anti–inflammatory drugs / G.E. Senna, G. Passalacqua, A. Dama [et al.] // Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 5, N10. – P. 393–396.

38. Nimesulide: 25 years later / C. Mattia, S. Ciarcia, A. Muhindo, F. Colluzzi // Minerva Med. – 2010. – Vol.101, N4. – P. 285–293.

39. Risk of atrial fibrillation and stroke in rheumatoid arthritis: Danish nationwide cohort study / J. Lindhardsen, O. Ahlehoff, G.H. Gislason [et al.] // BMJ. – 2012. – Vol. 344, N8. – P. 1257–1261.

40. Risk of congestive heartfailure with nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective Cyclooxygenase 2 inhibitors: a class effect? / M. Hudson, E. Rahme, H. Richard, L. Pilote // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 57, N33. – P. 516–523.

41. Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular even / V. Strand / / Lancet. – 2007. – N 370(9605). – P. 2138–2151.