

УДК 616.72-002-007.24:616.8-009.7]-085:615.216](045)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872020133-39>

## Комплексний підхід до знеболювання хворих із дегенеративними захворюваннями суглобів

Г. О. Проценко, К. А. Іванова

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України», Київ

*Osteoarthritis is a chronic degenerative-inflammatory joint disease, which is characterized by cartilage damage, bone epiphyses remodeling, osteophyte appearance, and persistent joint deformity. OA impairs the synthesis of proteoglycans by chondrocytes, increases the activity of proinflammatory cytokines (interleukin-1 $\beta$ , -4, -6, -17, -18, tumor necrosis factor- $\alpha$ ), immunological changes occur by increasing the function of T-helper cells and the appearance of autoantibodies to cartilage components, activation of lipid peroxidation and reduction of antioxidant protection system. Osteoarthritis treatment is aimed to reducing pain, inflammation and slowing the degenerative changes in cartilage. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) to which Nabumeton («Synmethon») refers are prescribed as symptomatic drugs. It is a moderately specific inhibitor of COX-2, a characteristic feature of which is the lack of effect on the gastric mucosa due to its weak alkaline properties. It does not alter the pharmacokinetics of antacids, and conversely, aluminum-containing antacids do not have a significant effect on the bioavailability of nabumetone. It differs from other acidic NSAIDs. The drug is recommended for long-term use in patients with Osteoarthritis with synovitis. Chondroprotectors, which modify the structure of cartilage, are assigned in parallel. Among them, the highest level of evidence is glucosamine sulfate and chondroitin sulfate. Chondroitin is a gel-forming polysaccharide with high hydrophilicity. Its hydrocolloid properties are responsible for protecting the cartilage during the loads. Glucosamine is a building material for glucosaminoglycans that form the cartilage structure. Combination medicines are increasingly being used for initial treatment — the «Protecon Fast®» NSAID with chondroprotectants and the «Protekon®» (glucosamine sulfate, chondroitin sulfate) by «Organosin Limited», manufactured by «Evertogen Life Sciences Limited». Taking one drug instead of several improves patient compliance and is pharmacologically sound.*

*Остеоартрит (ОА) — хроническое заболевание суставов дегенеративно-воспалительного характера, характеризующееся поражением хрящей, remodelированием костной ткани эпифизов, развитием остеофитов и устойчивой деформацией суставов. При ОА нарушается синтез протеогликанов хондроцитами, повышается активность провоспалительных цитокинов, происходят иммунологические изменения за счет повышения функции Т-хелперов и появления аутоантител к компонентам хряща, активации перекисного окисления липидов и снижения антиоксидантной системы защиты. Лечение ОА направлено на уменьшение боли, воспаления и замедление дегенеративных изменений хрящевой ткани. Лекарственными средствами симптоматического действия являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), к которым относится набуметон («Синметон»). Это умеренно специфический ингибитор ЦОГ-2, не влияющий на слизистую оболочку желудка благодаря слабым щелочным свойствам. Он не изменяет фармакокинетику антацидов, а те, которые содержат алюминий, незначительно влияют на биодоступность набуметона. Этим он отличается от других кислотных НПВП. Препарат рекомендован для длительного применения у больных ОА с наличием синовита. Параллельно назначают хондропротекторы, модифицирующие структуру хряща. Среди них самый высокий уровень доказательности имеют глюкозамина и хондроитина сульфаты. Хондроитин — гелеобразующий полисахарид с высокой гидрофильностью, отвечающий за защиту хряща при нагрузке. Глюкозамин является строительным материалом для гликозаминогликанов, формирующих матрикс хряща. Для лечения начальных стадий ОА все чаще используют комбинированные лекарственные средства — «Протекон Фаст®» (НПВП с хондропротекторами) и «Протекон®» (глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат) компании ООО «Органосин ЛТД» (производитель «Evertogen Life Sciences Limited»). Прием одного препарата вместо нескольких улучшает комплаенс пациента и является фармакоэкономически обоснованным. Ключевые слова: дегенеративные заболевания суставов, обезболивание, набуметон, хондропротекторы.*

**Ключові слова:** дегенеративні захворювання суглобів, знеболювання, набуметон, хондропротектори

## Вступ

Дегенеративні захворювання суглобів натеper є важливою соціальною проблемою, яка має значні економічні наслідки [1–4]. За даними Українського державного науково-дослідного інституту медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини посідають третє рангове місце серед дорослого населення, зі стійкою тенденцією до зростання. А збільшення показників первинної інвалідності становить приблизно 0,5 % щорічно [5]. В Україні кожен рік реєструють близько 350 тис. випадків первинного остеоартрозу, з яких понад 60 % припадає на осіб працездатного віку. Останніми роками спостерігається тенденція до збільшення захворюваності на остеоартроз колінних суглобів серед осіб працездатного віку.

Остеоартрит (ОА) — хронічне захворювання суглобів дегенеративно-запального характеру, яке характеризується ураженням хрящів, ремоделюванням епіфізів кісток, розвитком остеофітів, а на пізніх стадіях — стійкою деформацією суглобів. І хоча розвиток ОА безпосередньо не впливає на тривалість життя, патологія є однією з причин передчасної втрати працездатності, а також виникнення хронічного больового синдрому, що значно погіршує якість життя пацієнтів.

За умов ОА у зв'язку з постійним механічним тиском на хрящ відбувається розрив колагенової мережі з подальшою дифузійною протеогліканів через глибокі тріщини. Також порушується синтез протеогліканів хондроцитами, підвищується активність прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1 $\beta$ , -4, -6, -17, -18, фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ). Відбуваються імунологічні зміни за рахунок підвищення функції Т-хелперів і синтезу аутоантитіл до компонентів хряща, активації перекисного окислення ліпідів і зниження антиоксидантної системи захисту.

На жаль, сьогодні відсутні радикальні методи, які здатні повністю зупинити розвиток ОА.

Надзвичайно важливим є реалізація персоналізованого підходу до підбору терапії та фізичної реабілітації пацієнтів з ОА залежно від функціонального стану опорно-рухової системи з поєднаною гнучкою протизапальною та знеболювальною терапіями, що зможуть забезпечити відновлення функцій суглобів і покращити якість життя пацієнтів. Адже необхідність терпіти біль і дискомфорт позначається перш за все на емоційно-вольовій сфері, а лише потім — на фізіологічному

стані організму загалом і, зокрема, опорно-рухової системи.

Викладені аргументи можуть слугувати підґрунтям для створення концепції активної та тривалої фармакотерапевтичної підтримки фізичної реабілітації за умов функціональних порушень за дегенеративних захворювань опорно-рухової системи.

На сьогодні думки дослідників все більше збігаються в тому, що розвиток ОА починається з прояву хронічного синовіту, запалення в субхондральній кістковій тканині та періартикулярному зв'язковому апараті. Запалення в цих структурах призводить до виникнення синовіту, оститу, ентезитів і, як наслідок, формування остеофітів і деструкції суглобової поверхні. Тобто, запальний компонент поширюється на всі тканини суглоба [6, 7]. Незважаючи на те, що остеоартрит (остеоартроз) не можна назвати артропатією у звичному розумінні цього терміна через відсутність у синовіальній рідині нейтрофілів і системного запалення, роль цитокінів у резорбції хряща за умов цього захворювання є безсумнівною [8].

Таким чином, можна зробити висновок, що дія прозапальних цитокінів значно знижує активність синтезу протеогліканів і зменшує здатність суглобового хряща витримувати навантаження. Збільшення толерантності хрящової тканини до навантажень є одним із ключових факторів відновлення функції суглоба й активності пацієнта.

Розуміння механізму цитокін-індукованого запалення може бути корисним для попередження ускладнень. М. В. Чепелева і співавт. [9] дослідили частоту розвитку асептичної нестабільності в пацієнтів, яким було виконано операцію ендопротезування колінного суглоба, і встановили найвищий коефіцієнт кореляції для показників ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$ . S. Larsson і співавт. [10] відзначають зв'язок рівнів ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$  з прогресуванням остеоартриту в пацієнтів із менісектомією в анамнезі. Спираючись на ці дані, можна стверджувати про діагностичну цінність названих цитокінів у діагностиці та лікуванні пацієнтів з ОА та наявність терапевтичної доцільності призначення профілактичної протизапальної терапії в період активної реабілітації функції суглобів.

*Сучасні підходи до лікування ОА [11].*

*I. Немедикаментозне лікування:*

- нормалізація маси тіла;
- застосування допоміжних засобів під час ходьби;
- носіння устілок, супінаторів;

- наколінники, ортези;
- лікувальна фізична культура (аеробні, силові вправи);
- аквааеробіка;
- кінезотерапія (для колінного суглоба);
- йога (для колінного суглоба);
- санаторно-курортне лікування.

### II. Медикаментозне лікування:

– швидкодійні ліки — призначають у гострому періоді, у разі вираженого болювого синдрому зі застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП);

– препарати сповільненої дії — хондропротектори (препарати хондромодифікувальної дії) й антиоксиданти.

### III. Хірургічне лікування.

*Роль протизапальної терапії під час реабілітації за умов дегенеративних захворювань суглобів.* Проведення активної рухової реабілітації хворих із дегенеративними захворюваннями або порушеннями структурної цілісності суглобів починається після усунення гострого запального процесу, який супроводжується болювим синдромом. Тому лікування остеоартриту, перш за все, спрямоване на зменшення болю та запалення, що обумовлює зниження частоти загострень, поліпшення якості життя, уповільнення прогресування та запобігання інвалідності. Основною групою лікарських засобів, незважаючи на часті побічні ефекти і не завжди достатню ефективність, залишаються НПЗП, які мають «швидко симптоматичну» дію і здебільшого не впливають на фундаментальні патогенетичні механізми, що лежать в основі патологічних процесів.

Завдяки протизапальному та знеболювальному ефекту НПЗП приймають довгостроково (за необхідністю) — протягом багатьох місяців і років, що призводить до виникнення цілої низки побічних ефектів, у першу чергу з боку шлунково-кишкового тракту [12–14]. Тому сьогодні актуальним залишається питання вибору найбезпечнішого для шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи й водночас ефективного НПЗП.

У разі виникнення болю за умов ОА першочерговим вважають застосування знеболювальних із групи НПЗП — диклофенаку натрію, напроксену, індометацину й ін. [15]. Проте такий підхід спрямований лише на усунення симптомів, при цьому проблема відновлення хрящової тканини не вирішується. Одним із досягнень сучасної фармакології є розроблення хондропротекторів — групи лікарських засобів, здатних не лише впливати на симптоми, а й модифікувати структуру хрящової тканини.

Серед хондропротекторних засобів, які мають найвищий рівень доказовості, є глюкозаміну сульфат та хондроїтину сульфат. Тому більшість хондропротекторів, які застосовують в ортопедичній і ревматологічній практиці, містять саме ці компоненти.

Найпоширенішими є препарати хондроїтину сульфату, який має високу гідрофільність та є гелеутворюючим полісахаридом. Його гідроколоїдні властивості відповідають за захист хряща під час навантаження. Глюкозамін — це будівельний матеріал для глюкозаміногліканів, які формують структуру хряща [16–18]. Будову глікопротеїну наведено на рисунку [19].

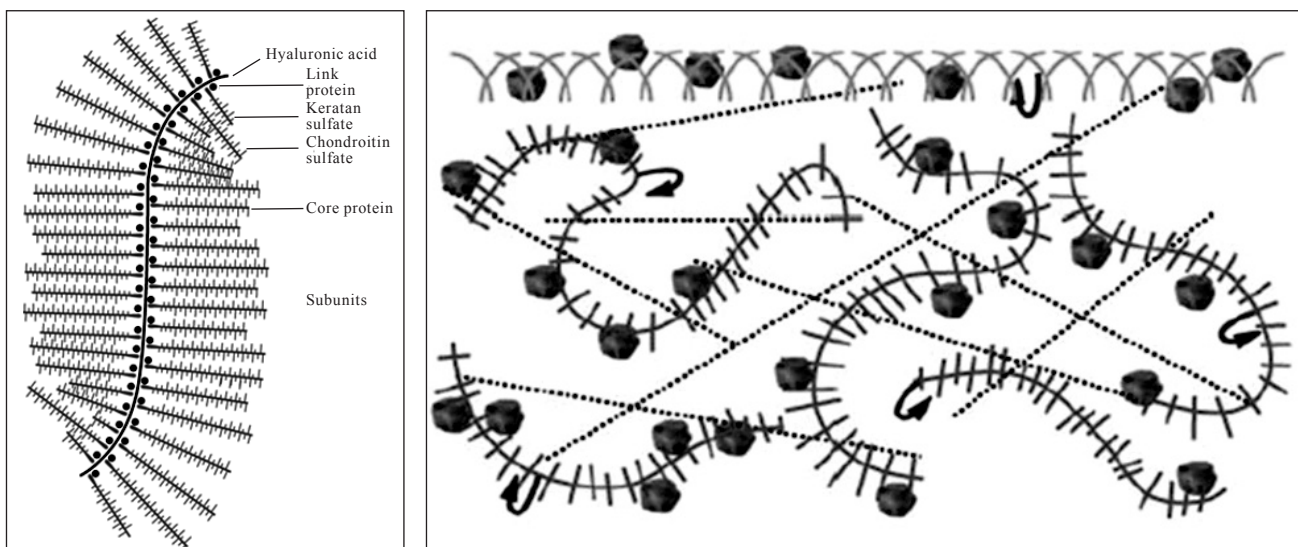


Рисунок. Структура глікопротеїну (за [19])

Зважаючи на чималий накопичений досвід застосування та порівняння ефективності НПЗП у численних дослідженнях, диклофенак натрію є «золотим стандартом» знеболювання за умов гострого запального процесу, який супроводжується ексудацією. Також зазначають, що диклофенак калію має вигідніші фармакокінетичні характеристики в разі лікування захворювань опорно-рухової системи порівняно з натрієвою сіллю [19, 20].

Ураховуючи клінічний стан пацієнта, для початкового лікування все частіше використовують комбіновані лікарські засоби — НПЗП із хондропротекторами. Прийом одного препарату замість кількох покращує комплаєнс і є фармакоекономічно обґрунтованим. До таких успішних комбінацій можна віднести комплекс диклофенаку натрію (калію) з глюкозаміну та хондроїтину сульфатом, який є більш вдалим за поєднання ібупрофену з хондропротекторами.

До ефективної комбінації лікарських засобів можна віднести препарати «Протекон Фаст®» (диклофенак калію, глюкозаміну сульфат, хондроїтину сульфат) та «Протекон®» (глюкозаміну сульфат, хондроїтину сульфат) ООО «Органосін ЛТД», виробник «Evertogen Life Sciences Limited». Випуск однією компанією продуктів під одним брендом, які використовують послідовно, є вдалим прикладом пацієнторієнтованого підходу. Відповідно до затверджених інструкцій для медичного застосування «Протекон Фаст®» та «Протекон®» можна вживати послідовно, що дає змогу забезпечити безперервність протизапальної та хондропротекторної терапії.

Проте зважаючи на рекомендовану тривалість застосування диклофенаку, призначення препаратів із його вмістом неможливе через високі терапевтичні ризики. Більшість НПЗП мають їх також оскільки є похідними кислот (саліцилової, індолюцтової, фенілоцтової, пропіонової, антранілової тощо) та, ураховуючи пригнічувальний вплив на ЦОГ, мають небажану дію на слизову оболонку шлунка та кишківника [12–14]. Група некіслотних НПЗП, у яких негативний вплив на травну систему є мінімізованим, досить невелика. До неї входять похідні сульфонамідів — німесулід, целекоксиб, рофекоксиб та алканон — набуметон [21].

Як відомо, неселективні інгібітори ЦОГ, крім вираженої протизапальної, жарознижувальної й анальгетичної дії, мають низку побічних реакцій. Насамперед це стосується НПЗП-гастропатії. За даними досліджень SCUR, OMNIUM та ASTRONAUT, частота рецидивування НПЗП-гастропатій становить

16–49 % [22–24]. Остання зумовлена механізмом дії НПЗП, унаслідок чого пригнічується синтез протеогліканів, основними фізіологічними ефектами яких є стимуляція секреції захисних гідрокарбонатів і слизу, посилення місцевого кровообігу в слизовій оболонці, стимуляція регенерації клітин органів шлунково-кишкового тракту [12–14, 21, 25].

Вона проявляється ерозіями та виразками шлунку та дванадцятипалої кишки з ризиком розвитку перфорацій і кровотеч із відповідною клінічною симптоматикою (біль в епігастрії, нудота тощо). Досить часто бувають і так звані «німі виразки», коли пацієнти не підозрюють про наявність у них цієї патології. Тому єдиним точним методом діагностики цих ускладнень є фіброгастроскопія.

Дані закордонних дослідників свідчать про те, що НПЗП-гастропатія виникає в 10–15 % пацієнтів, які регулярно вживають НПЗП [22].

Усе це обумовлює використання препаратів «прикриття» з групи інгібіторів протонної помпи, H<sub>2</sub>-блокаторів і простагландинів для пацієнтів із чинниками ризику (похилий вік; застосування глюкокортикоїдів, антиагрегантів; виразкова хвороба в анамнезі, гастрит, гастро-езофагальний рефлюкс тощо).

Досить цікавим є вплив НПЗП на регенеративні процеси. Ще в 1976 році описано негативний вплив індометацину на репаративні процеси під час лікування закритого перелому в шурів. Також встановлено, що ацетилсаліцилова кислота у високих дозах, ібупрофен, кеторолак, напроксен погіршують загоєння переломів [23]. Доведено, що неселективні НПЗП знижують синтез глікозаміногліканів (ГАГ), необхідних для регенерації хряща. Негативно на хрящ за умов ОА впливають похідні індол/інденоцтової кислоти (індометацин), похідні пропіонової кислоти (ібупрофен, напроксен та ін.) прискорюють рентгенологічне прогресування ОА (приблизно на 30 %).

Згідно з міжнародними рекомендаціями, у пацієнтів групи ризику щодо шлунково-кишкового тракту безпечнішим є використання селективних інгібіторів ЦОГ-2. Блокатори ЦОГ-2 можна розділити на два класи — кислотні та некіслотні. До некіслотних НПЗП належать: німесулід, целекоксиб, рофекоксиб і набуметон. На нашу думку, застосування некіслотних блокаторів ЦОГ-2 має більшу перевагу, адже вони мають усі плюси інгібіторів ЦОГ-2 та не чинять подразнюючої дії на шлунково-кишковий тракт.

Набуметон (Nabumetone) — помірно специфічний інгібітор ЦОГ-2. Завдяки цьому під час

застосування, рідше порівняно з іншими НПЗП, виникають побічні ефекти, зумовлені пригніченням синтезу простагландинів у різних органах [24, 26]. Як і всі НПЗП, він чинить протизапальну, анальгетичну та жарознижувальну дію.

Після всмоктування в кишечнику набуметон потрапляє в печінку, де утворюється основний активний метаболіт — 6-метокси-2-нафтілацетинова кислота (6-MNA), яка значно перевершує за ступенем пригнічення ЦОГ початкову речовину. Таким чином, набуметон можна розглядати як проліки. Характерною особливістю набуметону є відсутність впливу на слизову оболонку шлунка. Оскільки набуметон має слабкі лужні властивості, він не змінює фармакокінетику антацидів, навпаки, антациди, які містять алюміній, не мають значного впливу на його біодоступність. Цим він відрізняється від інших кислотних НПЗП.

У 2010 році було проведено порівняльне дослідження безпеки використання набуметону та мелоксикаму в пацієнтів із гастроінтестинальними ризиками [27]. Особливістю цього дослідження було те, що обстежували пацієнтів із непереносимістю НПЗП, із ринітом і бронхіальною астмою, хворих зі шкірно-слизовими реакціями (кропивниця, набряк Квінке) і непереносимістю НПЗП. Установлено, що толерантність до набуметону становить 94,3 % у групі з НПЗП-непереносимістю.

За даними метааналізу 19 китайських досліджень ефективності НПЗП за умов ревматоїдного артриту побічні ефекти розподілялись так (%): напроксен — 29,2 (24,8–33,6); німесулід — 20,2 (16,0–24,3); диклофенак — 19,3 (11,9–26,7); ібупрофен — 16,7 (14,7–18,8); набуметон — 16,3 (12,5–20,0) [28]. Таким чином, ці дослідження переконливо свідчать про безпеку набуметону порівняно з іншими НПЗП.

Крім того, порівняно з неселективними НПЗП, набуметон не змінює синтез ГАГ, які беруть участь у регенерації хряща. Відповідно, він є оптимальним препаратом для лікування остеоартриту.

Оскільки набуметон у помірних дозах пригнічує ЦОГ-2, то порівняно з високоселективними інгібіторами він не має великого ризику кардіоваскулярних і нефротоксичних ускладнень. Він знаходиться в «золотій середині» між негативними діями неселективних і високоселективних НПЗП.

В Україні єдиний препарат набуметону зареєстровано компанією Organosyn Life Sciences під назвою «Сінметон». Одна пігулка «Сінметон» містить набуметону 500 або 750 мг. Препарат ви-

користують для лікування остеоартриту, ревматоїдного артриту, ревматизму м'яких тканин, анкілозуючого спондиліту. Дослідження, проведені у 2011 р. у Національному науковому центрі «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска НАМН України» з питань застосування «Сінметон» (набуметон) у хворих на остеоартрит із супутньою патологією з боку серцево-судинної системи, не виявили вірогідного збільшення показників артеріального тиску та порушень серцевого ритму [24].

В іншій роботі опубліковано результати порівняльного дослідження клінічної ефективності та переносимості набуметону, диклофенаку натрію та фенотібу в комплексному застосуванні в пацієнтів з остеоартритом і дисліпідемією [29]. Незважаючи на однакову клінічну ефективність набуметону та диклофенаку натрію в групі хворих з ОА та дисліпідемією, в осіб, які застосовували диклофенак натрію, встановлено вищу частоту таких побічних реакцій, як гіпертензивний криз, набряки нижніх кінцівок, підвищення рівня АлАТ і дискомфорт в епігастрії, порівняно з пацієнтами, що отримували набуметон. Автори довели, що абсолютний ризик гіпертензивного кризу на фоні застосування набуметону був вірогідно нижчим, ніж у випадку використання диклофенаку натрію — 8,0 проти 17,0 %, відносний ризик — 1,11.

Ураховуючи помірну специфічність набуметону відносно ЦОГ-2, можна припустити й менший негативний вплив препарату на нирковий кровообіг і систему остеогенезу. Порівняно з неселективними блокаторами ЦОГ, «Сінметон» має меншу ймовірність бронхоспастичних ускладнень у хворих на бронхіальну астму.

Зважаючи на наведене вище, можна зробити висновок про переваги використання «Сінметон» (набуметон) під час лікування запального процесу за умов дегенеративних захворювань суглобів, особливо в пацієнтів, яким необхідне тривале знеболювання та пролонгований контроль над запальним процесом. Завдяки властивостям унікальної для фармацевтичного ринку України діючої речовини (набуметон) «Сінметон» є раціональним доповненням етапної ефективної схеми комбінованої протизапальної та хондропротекторної терапій за умов дегенеративних захворювань суглобів.

Застосування різних НПЗП для зменшення запалення та пришвидшення процесу відновлення функції уражених суглобів є актуальним у клінічній практиці. Більшість пацієнтів, які не мають

проблем з боку шлунково-кишкового тракту, починають лікування з потужних протизапальних засобів вже на початку загострення або маніфестації захворювань і продовжують їх вживати до початку процесу реабілітації. У подальшому такі лікарські засоби призначають хворому в режимі «за необхідності».

Для лікування пацієнтів, які мають скомпрометований анамнез з боку шлунково-кишкового тракту, здебільшого застосовують поєднання селективних НПЗП, інгібіторів протонної помпи та інших гастропротекторів, ураховуючи обмеження щодо раціональної тривалості курсу лікування. Для цієї групи пацієнтів особливу актуальність набувають хондропротектори (SYSDOA), оскільки їхнє призначення не має значних ризиків порівняно з НПЗП.

Застосування під час лікування пацієнтів лікарських засобів компанії ООО «Органосін ЛТД» («Протекон<sup>®</sup>», «Протекон Фаст<sup>®</sup>» та «Сінметон»), у практику реабілітаційного відділення Інституту травматології та ортопедії НАМН України введено нещодавно. Фахівцями апробовано послідовне призначення комбінованого хондропротектору та НПЗП в єдиній лікарській формі («Протекон Фаст<sup>®</sup>») з 1 по 10-й день лікування та послідовним переходом з 11-го дня на комбінований хондропротекторний засіб («Протекон<sup>®</sup>»). Додатково пацієнтам з 11-го дня лікування призначений набуметон («Сінметон») у дозі від 500 мг до 2 000 мг залежно від активності запального процесу в суглобі. У пацієнтів зі скомпрометованим з боку шлунково-кишкового тракту анамнезом застосовано комбінацію хондропротекторів і набуметону без диклофенаку («Протекон<sup>®</sup>» і «Сінметон») з початку лікування.

## Висновки

Призначення наведених варіантів лікування дозволяє ефективно контролювати симптоми: біль і запалення в уражених суглобах. Під час повторних консультативних звернень пацієнти, яким призначено прийом «Сінметон» до 3–6 міс., не скаржилися на негативні прояви з боку шлунково-кишкового тракту або інших систем організму.

Отримані результати не можуть повністю відобразити картину клінічного впливу запропонованих комбінацій лікарських засобів, що пояснюється відсутністю чіткого контролю за процесом лікування та застосування лікарських засобів поза межами стаціонару.

**Конфлікт інтересів.** Автори є консультантами фірми ООО «Органосін ЛТД».

## Список літератури

1. Альошина А. Корекція функціональних порушень опорно-рухового апарату студентів у процесі фізичного виховання / А. Альошина, М. Колос // Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я в сучасному суспільстві. — 2015. — № 4 (32). — С. 52–56.
2. Сушко Р. О. Техніко-тактичні дії висококваліфікованих баскетболістів на етапі максимальної реалізації індивідуальних можливостей / Р. О. Сушко, Е. Ю. Дорошенко // Науковий часопис. — 2015. — № 9. — С. 72–76.
3. Результати застосування методу безперервного пасивного руху в процесі фізичної реабілітації хворих з патологією колінного суглоба / О. Корольков, П. Болховітін, А. Королькова, Наср Аль Калі // Слобожанський науково-спортивний вісник. — 2017. — № 4 (60). — С. 68–72. — DOI: 10.15391/sns.v.2017-4.012.
4. Ковальчук О. Особливості проведення фізичної реабілітації у осіб хворих на поперековий остеохондроз / О. Ковальчук, М. Козін : матеріали VI Міжнар. наук.-практ. конф. [«Проблеми розвитку сучасної науки в країнах Європи та Азії»]. — Переяслав-Хмельницький, 2018. — С. 71–72.
5. Стан інвалідності внаслідок травм верхньої кінцівки в Україні за 2017 рік / Л. Ю. Науменко, А. В. Іпатов, Т. О. Зуб, А. О. Маметьєв // Травма. — 2018. — Т. 19, № 4. — С. 9–14. — DOI: 10.22141/1608-1706.4.19.2018.142100.
6. Балабанова Р. М. Новый подход к лечению остеоартроза как хронического воспалительного заболевания / Р. М. Балабанова // Современная ревматология. — 2013. — № 2. — С. 95–98.
7. Шостак Н. А. Остеоартроз: детерминанты боли, подходы к лечению / Н. А. Шостак, Н. А. Правдюк // Ревматология. — 2016. — № 22. — С. 1476–1480
8. Забелло Т. В. Генетические аспекты развития остеоартроза / Т. В. Забелло, А. М. Мироманов, Н. А. Мироманова // Фундаментальные исследования. — 2015. — № 1–9. — С. 1970–1976.
9. Показатели иммунитета у пациентов с асептической нестабильностью коленного сустава / М. В. Чепелева, О. К. Чегуров, Е. И. Кузнецова, Н. С. Швед // Клиническая лабораторная диагностика. — 2014. — № 8. — С. 18–21.
10. Interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in synovial fluid are associated with progression of radiographic knee osteoarthritis in subjects with previous meniscectomy / S. Larsson, M. Englund, A. Struglics, L. S. Lohmander // Osteoarthritis Cartilage. — 2015. — Vol. 23 (11). — P. 1906–1914. — DOI: 10.1016/j.joca.2015.05.035.
11. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) / K. M. Jordan, N. K. Arden, M. Doherty [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2003. — Vol. 62 (12). — P. 1145–1155. — DOI: 10.1136/ard.2003.011742.
12. Зупанец І. А. К характеристике гастротоксического действия нестероидных противовоспалительных средств — неселективных, селективных и специфических ингибиторов ЦОГ-2 (экспериментальное исследование) / И. А. Зупанец, Е. А. Андреева // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — № 2. — С. 39–43.
13. Насонов Е. Л. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Е. Л. Насонов, А. Е. Каратеев // Клиническая медицина. — 2000. — Т. 78, № 3. — С. 4–10.
14. The rise and decline of nonsteroidal antiinflammatory drug-

- associated gastropathy in rheumatoid arthritis / J. F. Fries, K. N. Murtagh, M. Bennett [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. — 2004. — Vol. 50 (8). — P. 2433–2440. — DOI: 10.1002/art.20440.
15. American College of Rheumatology 2012 recommendation for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee / M. C. Hochberg, R. D. Altman, K. T. April [et al.] // *Arthritis Care & Research*. — 2012. — Vol. 64 (4). — P. 465–474. — DOI: 10.1002/acr.21596.
  16. Oral chondroprotection with nutraceuticals made of chondroitin sulphate plus glucosamine sulphate in osteoarthritis / C. Bottegoni, R. A. Muzzarelli, F. Giovannini [et al.] // *Carbohydrate polymers*. — 2014. — Vol. 109. — C. 126–138. — DOI: 10.1016/j.carbpol.2014.03.033.
  17. Chondroitin for osteoarthritis / J. A. Singh, S. Noorbaloochi, R. MacDonald, L. J. Maxwell // *Cochrane database of systematic reviews*. — 2015. — Vol. 1. — CD005614. — DOI: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
  18. Потебня Г. П. Роль хондропротекторів у менеджменті клінічного перебігу остеоартрозу: реалії та перспективи / Г. П. Потебня, В. С. Чорний // *Практикуючий лікар*. — 2016. — № 1. — С. 34–37.
  19. Davies N. M. Clinical pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls / N. M. Davies, K. E. Anderson // *Clinical pharmacokinetics*. — 1997. — Vol. 33 (3). — С. 184–213. — DOI: 10.2165/00003088-199733030-00003.
  20. Фармакокинетика калиевой соли диклофенака после перорального приема саше и таблеток / А. Марцо, Л. Д. Бо, Ф. Верга [и др.] // *Современная ревматология*. — 2008. — Т. 2, № 3. — С. 59–63.
  21. Long I. Effect of nabumetone on the renal function in conscious and Effect of nabumetone on the renal function in conscious and anesthetized rats anesthetized rats/ I. Long, G. J. Rao, H. J. Singh // *Indian Journal Pharmacology*. — 2004. — Vol. 36 (6). — P. 363–368.
  22. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage / C. Sostres, C. J. Gargallo, A. Lanas // *Arthritis Research and Therapy*. — 2013. — Vol. 15 (Suppl 3). — S3. — DOI: 10.1186/ar4175.
  23. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in young women / G. C. Curhan, W. C. Willett, B. Rosner, M. J. Stampfer // *Archives of Internal Medicine*. — 2002. — Vol. 162 (19). — P. 2204–2208. — DOI: 10.1001/archinte.162.19.2204.
  24. Проценко Г. О. Досвід застосування сінметону (набуметону) в клінічній практиці / Г. О. Проценко, К. А. Іванова // *Травма*. — 2011. — Т. 12, № 2.
  25. Mahmood Z. Gastro-oesophageal reflux disease and ulcer disease in Europe / Z. Mahmood, D. McNamara // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. — 2003. — Vol. 18 (3). — P. 31–36. — DOI: 10.1046/j.0953-0673.2003.01725.x
  26. Bin Long I. Comparative effects of indomethacin and nabumetone on urine and electrolyte output in conscious rats / I. Bin Long, H. J. Singh, G. J. Rao // *Journal of Pharmacological Sciences*. — 2005. — Vol. 99 (3). — P. 272–276. — DOI: 10.1254/jphs.fpj05008x.
  27. Tolerability to nabumetone and meloxicam in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance / A. Prieto, M. De Barrio, E. Martín [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2007. — Vol. 119 (4). — С. 960–964. — DOI: 10.1016/j.jaci.2006.12.616.
  28. Meta-analysis on the effect and adverse reaction on patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs / W. Shi, Y. M. Wang, N. N. Cheng [et al.] // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. — 2003. — Т. 24 (11). — С. 1044–1048.
  29. Муфазалова Н. А. Нестероидные противовоспалительные средства / Н. А. Муфазалова // *Международный журнал экспериментального образования*. — 2015. — № 8–2. — С. 182–183.

Стаття надійшла до редакції 05.12.2019

## A COMPREHENSIVE APPROACH TO PAIN MANAGEMENT FOR PATIENTS WITH DEGENERATIVE JOINT DISEASE

G. O. Protsenko, K. A. Ivanova

SI «NSC «Institute of Cardiology named after Academician M. D. Strazhesko» NAMS of Ukraine», Kyiv

✉ Galyna Protsenko, MD, Prof. of the Department of Non-Coronary Heart Diseases, Rheumatology and Therapy: g\_protsenko@yahoo.com

✉ Ivanova Kateryna, PhD of the Department of Non-Coronary Heart Diseases, Rheumatology and Therapy: kateryna\_ivanova@ukr.net