

Кваліфікаційна робота  
на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»  
на тему: **«Клініко-фармакологічна характеристика, сучасні аспекти  
раціонального застосування та особливості фармацевтичної опіки при  
відпуску протизапальних та анальгетичних засобів»**

Виконала: студентка очної форми навчання  
спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» Мар'ям Убара

Керівник: Опришко В.І

Рецензент: викл. Завадська І.В.

Рекомендовано до захисту:  
протокол засідання кафедри  
№ 10 від 13.05. 2026 р.  
Завідувач кафедри  
Доцент Антон ЛЄВИХ

Захищено на засіданні ЕК №\_2 від  
12.06.2026\_\_

Протокол

Оцінка « добре » 170\_\_/\_ С \_\_

(за національною шкалою/ за шкалою ECTS/ бал)

Голова ЕК к.фарм.н., доц. Антон ЛЄВИХ

Дніпро 2026

## ЗМІСТ

Назва розділу / підрозділів		Річка
<b>Вступ</b>		
<b>Розділ 1. Сучасні уявлення про молекулярні та нейрохімічні механізми фармакологічної активності нестероїдних протизапальних засобів</b>		
1.1.	Класифікація НПЗЗ за селективністю до ізоферментів циклооксигенази.	7
1.2.	Циклооксигеназні та позарецепторні механізми дії НПЗП: вплив на кінінову систему, вільнорадикальне окиснення та енергетичний метаболізм тканин	10
1.3.	Центральні механізми аналгезії: нейрофізіологічні аспекти на спінальному та супраспінальному рівнях.	13
1.4.	Молекулярна модуляція нейрозапалення: взаємодія НПЗЗ із системою збуджуючих амінокислот та оксидом азоту.	
<b>Розділ 2. КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНИХ ГРУП ПРЕПАРАТІВ</b>		15
2.1.	Порівняльна характеристика неселективних та селективних інгібіторів ЦОГ	15
2.2.	Фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості сучасних НПЗЗ	20
2.3.	Системна токсичність НПЗЗ: механізми розвитку та фактори ризику	22
2.4.	НПЗЗ-гастродуоденопатії та ентеропатії: молекулярні аспекти патогенезу	
2.5.	Кардіоваскулярні та ренальні ускладнення при застосуванні НПЗЗ	
2.6.	Гематологічні, імунологічні та нейропсихічні розлади	
<b>Розділ 3. СУЧАСНІ АСПЕКТИ РАЦІОНАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ АНАЛЬГЕТИКІВ</b>		23
3.1.	Принципи ступеневої терапії болю згідно з рекомендаціями ВООЗ	24
3.2.	Нормативно-правове регулювання обігу біосимілярів: світовий та вітчизняний досвід	25

3.3	Комбінована терапія: синергізм дії та мінімізація токсичності	26
3.4.	Аналіз критеріїв вибору препарату залежно від генезу болю	28
<b>Розділ 4. ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА ТА АЛГОРИТМИ ВІДПУСКУ ПРЕПАРАТІВ У АПТЕЦІ</b>		29
4.1	Протоколи фармацевта при наданні допомоги пацієнтам із больовим синдромом (ОТС-препарати)	29
4.2.	Скринінг «загрозливих симптомів» та розмежування відповідальності між фармацевтом і лікарем.	30
4.3.	Особливості консультування вразливих груп пацієнтів (діти, похилий вік, вагітні)	30
4.4.	Клініко-фармацевтичні аспекти безпечного використання анальгетиків: запобігання побічним ефектам та взаємодія ліків	31
Висновок		37
Використана література		40

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

- **АТ** — артеріальний тиск
- **ВООЗ** — Всесвітня організація охорони здоров'я
- **ЖКТ** — шлунково-кишковий тракт
- **ЗАК** — загальний аналіз крові
- **ІАПФ** — інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту
- **МОЗ України** — Міністерство охорони здоров'я України
- **НПЗЗ** — нестероїдні протизапальні засоби
- **ПЕ** — побічні ефекти (небажані реакції)
- **ЦНС** — центральна нервова система
- **ЦОГ** — циклооксигеназа
- **ЦОГ-1** — ізоформа циклооксигенази 1-го типу (конститутивна)
- **ЦОГ-2** — ізоформа циклооксигенази 2-го типу (індуцибельна)
- **AGS** — Американське геріатричне товариство (*American Geriatrics Society*)
- **IASP** — Міжнародна асоціація з вивчення болю (*International Association for the Study of Pain*)
- **NICE** — Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги (*National Institute for Health and Care Excellence*, Велика Британія)
- **ОТС** — лікарські засоби, що відпускаються без рецепта (*Over-the-Counter*)
- **PG** — простагландини (наприклад,  $\text{PGE}_2$ )
- **TxA2** — тромбоксан A2

## **ВСТУП**

**Актуальність теми.** Больовий синдром різної етіології є однією з найбільш детермінованих причин звернення пацієнтів за медичною та фармацевтичною допомогою. Провідне місце у протоколах лікування запальних процесів та болю посідають нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) [1]. Поєднання анальгетичної, антипіретичної та протизапальної активності забезпечує цій групі препаратів статус лідерів споживання на фармацевтичному ринку.

Сучасна фармакологічна характеристика НПЗЗ вказує на наявність складного механізму дії, який не обмежується лише інгібуванням ізоферментів циклооксигенази (ЦОГ) [2]. Значуща роль у реалізації терапевтичного ефекту належить позарецепторним шляхам, зокрема модуляції активності калікреїн-кінінової системи, пригніченню вільнорадикального окиснення та стабілізації мембранних структур клітин. Окрім того, особливої актуальності набуває вивчення нейрохімічних аспектів дії НПЗЗ, пов'язаних із центральною анальгезією та нейропротекцією через вплив на нітроксидергічні системи та NMDA-рецептори [3].

Незважаючи на високу ефективність, застосування НПЗЗ асоціюється з ризиком розвитку ряду небажаних побічних реакцій, серед яких найбільш поширеними є НПЗЗ-гастропатії, нефротоксичність та кардіоваскулярні ускладнення [4]. Ситуація ускладнюється поширенням практики самолікування та проблемою поліпрагмазії, особливо у геронтологічній групі пацієнтів [5].

У межах сучасної системи охорони здоров'я фармацевтичний фахівець є відповідальним за здійснення раціональної фармацевтичної опіки. Це передбачає професійний скринінг «загрозливих симптомів», попередження потенційних міжлікарських взаємодій та забезпечення комплаєнсу [6]. Вищезазначене зумовлює необхідність поглибленого вивчення молекулярних механізмів дії сучасних анальгетиків та розробки науково обґрунтованих алгоритмів

консультування в умовах аптечних закладів, що і визначає актуальність даного дослідження.

**Мета роботи:** на основі аналізу сучасних наукових даних узагальнити молекулярні та нейрохімічні механізми фармакологічної активності НПЗЗ та розробити науково обґрунтовані підходи до фармацевтичної опіки пацієнтів із больовим синдромом в умовах аптечних закладів.

**Завдання дослідження:**

1. Проаналізувати та узагальнити сучасні наукові дані щодо мультимодальних механізмів дії НПЗЗ, включаючи їх вплив на циклооксигеназну систему, вільнорадикальні процеси та нейрохімічну модуляцію больового імпульсу.
2. Провести порівняльний аналіз клініко-фармакологічних характеристик різних груп анальгетиків, визначивши ключові фактори ризику розвитку системної токсичності (гастро-, кардіо- та ренальних ускладнень) залежно від селективності препаратів.
3. Вивчити сучасні підходи до раціонального застосування НПЗЗ, зокрема принципи ступеневої терапії болю та особливості комбінованого використання препаратів для мінімізації побічних ефектів.
4. Розробити та науково обґрунтувати алгоритми фармацевтичної опіки пацієнтів при відпуску НПЗЗ, включаючи скринінг «загрозливих симптомів» та особливості консультування окремих груп пацієнтів.

**Об'єкт дослідження:** клініко-фармакологічні аспекти застосування нестероїдних протизапальних засобів та оптимізація фармацевтичної допомоги пацієнтам із больовим синдромом.

**Предмет дослідження:** молекулярні механізми дії, профіль безпеки НПЗЗ та науково обґрунтовані алгоритми фармацевтичної опіки при їх застосуванні.

**Методи дослідження:** у роботі використано методи системного аналізу, бібліосемантичний та аналітичний методи вивчення наукової літератури, нормативно-правової бази МОЗ України та клінічних настанов.

## РОЗДІЛ 1

# СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МОЛЕКУЛЯРНІ ТА НЕЙРОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

### 1.1. Класифікація НПЗЗ за селективністю до ізоферментів циклооксигенази.

На сьогоднішній день нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) належать до категорії найбільш затребуваних лікарських препаратів. Згідно з результатами епідеміологічних розвідок, поширеність больових синдромів, що потребують застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) та анальгетиків, у загальній популяції варіює від 2% до 78%, становлячи в середньому 15–20% [7, 8]. Найчастіше фіксують скарги на цефалгію (до 42%) [9], а також алгії в ділянці шиї та спини (до 60%) [10].

Ключовим фактором, що визначає клінічні особливості цих препаратів, є їхня вибірковість щодо основних мішеней дії — ізоферментів циклооксигенази 1-го та 2-го типів (ЦОГ-1 та ЦОГ-2) [11]. Відповідно до характеру інгібування різних ізоформ циклооксигенази (ЦОГ), нестероїдні протизапальні засоби поділяють на кілька функціональних груп [12]. Така систематизація дозволяє прогнозувати не лише терапевтичну активність, а й імовірність виникнення специфічних побічних ефектів. Основні групи препаратів за критерієм їхньої вибірковості наведені у таблиці 1.

**Таблиця 1 Класифікація НПЗЗ по селективності по відношенню різних форм циклооксигенази (Drugs Therapy Perspectives, 2000)**

Категорія	Препарати
Виражена активність відношенню ЦОГ-1	по Ацетилсаліцилова кислота (аспірін), Індометацин, Кетопрофен, Піроксикам

<b>Категорія</b>	<b>Препарати</b>
Помірна активність по відношенню ЦОГ-1	Диклофенак, Ібупрофен, Напроксен и др.
Приблизно рівноцінне інгібування ЦОГ-1 та ЦОГ-2	Лорноксикам
Помірна селективність по відношенню ЦОГ-2	Мелоксикам, Нимесулід, Набуметон, Етодолак
Виражена селективність по відношенню ЦОГ-2	Целекоксиб, Рофекоксиб

### **1.2. Циклооксигеназні та позарецепторні механізми дії НПЗП: вплив на кінінову систему, вільнорадикальне окиснення та енергетичний метаболізм тканин**

Терапевтичний профіль НПЗП визначається поєднанням протизапального, анальгетичного та антипіретичного ефектів. Провідним механізмом реалізації цих властивостей є інгібування активності ферменту циклооксигенази (ЦОГ). Супресія ЦОГ зумовлює гальмування біосинтезу простагландину E<sub>2</sub>, що перешкоджає патологічному розширенню артеріол у вогнищі запалення. Водночас блокування синтезу простагландину F<sub>2</sub>α та тромбоксану A<sub>2</sub> сприяє стабілізації проникності судинної стінки, обмежуючи ексудацію формених елементів крові та плазмових білків.

Завдяки відкриттю Дж. Вейном ізоформ ЦОГ (ЦОГ-1 та ЦОГ-2), стало можливим детально розмежувати генезис терапевтичної дії та розвиток небажаних побічних реакцій. Встановлено, що конститутивна ізоформа (ЦОГ-1) функціонує в організмі постійно, регулюючи фізіологічну продукцію простаноїдів як тканинних гормонів. Натомість індукцибельна форма (ЦОГ-2) за звичайних умов практично відсутня; її експресія активується безпосередньо у вогнищі запалення під впливом цитокінів, ендотоксинів та факторів росту в макрофагах, ендотеліоцитах і фібробластах [12].

Терапевтичний ефект НПЗЗ пов'язаний з інгибуванням ЦОГ -1. Важається, що більшість побічних ефектів, характерних для «традиційних» НПЗП (зокрема ацетилсаліцилової кислоти, індометацину та диклофенаку), зумовлена неселективним пригніченням ЦОГ-1 [12].

Встановлено, що не лише простагландини (ПГ), а й лейкотрієни є критичними медіаторами, що визначають розвиток гіпералгезії та запалення при ревматичних патологіях. Окрім безпосереднього впливу на активність ключових ферментів синтезу ПГ, сучасні НПЗП здатні блокувати тканинні рецептори або суттєво знижувати їх чутливість до ендогенних флогогенних чинників. Наукові дані підтверджують гіпотезу про можливість конкурентної взаємодії НПЗП із рецепторними апаратами або ферментними системами, що задіяні у процесах синтезу та вивільнення медіаторів болю. Примітно, що стимульована брадикініном і гістаміном секреція ПГ, лейкотрієнів і субстанції Р нівелюється переважно інгібіторами ЦОГ-1, тоді як селективні інгібітори ЦОГ-2 демонструють меншу активність у цьому аспекті [13].

Механізм протизапальної дії НПЗП також пов'язаний зі стабілізацією мембран опасистих клітин і базофілів крові, а також мембран внутрішньоклітинних органел. Це перешкоджає дегрануляції та вивільненню гістаміну, серотоніну та лізосомальних протеолітичних ферментів у вогнище запалення. Згадані лікарські засоби гальмують вироблення макроергів (насамперед АТФ), що знижує енергозабезпеченість метаболічних процесів у запалених тканинах. Під впливом НПЗП спостерігається значне пригнічення активності гіалуронідази — ферменту, відповідального за деградацію гіалуронової кислоти. Збереження цілісності основної речовини сполучної тканини дозволяє ефективно обмежити процеси ексудації. Крім того, препарати цієї групи стримують розвиток фази проліферації, оскільки інгібують синтез колагену фібробластиами грануляційної тканини й гальмують таким чином утворення фіброзних спайок та склерозування тканин [20].

Важливу роль у реалізації протизапального потенціалу НПЗП відіграє їхній вплив на метаболізм та біологічні ефекти кінінів. Встановлено, що у

терапевтичних дозах «традиційні» НПЗП (індометацин, диклофенак натрію, напроксен, ібупрофен, АСК) здатні знижувати рівень утворення брадикініну на 70–80% [12]. Цей ефект забезпечується здатністю препаратів неспецифічно інгібувати взаємодію калікреїну з високомолекулярним кініногеном, внаслідок чого блокується процес його гідролізу. Зниження концентрації брадикініну, своєю чергою, призводить до гальмування активації  $\alpha$ -фосфорилази. Це зумовлює зменшення вивільнення арахідонової кислоти з фосфоліпідів клітинних мембран і, як наслідок, каскадне зниження синтезу її прозапальних метаболітів. Оскільки калікреїн-кінінова система є ключовим медіатором гострих запальних реакцій, найбільша клінічна ефективність НПЗП спостерігається саме на ранніх стадіях запалення з вираженим ексудативним компонентом [14].

Додатковим механізмом протизапальної дії НПЗП є їхня здатність впливати на вільнорадикальні процеси. Вільнорадикальне окиснення ліпідів (ПОЛ) є одним із провідних факторів пошкодження клітинних мембран у вогнищі запалення. Вільні радикали, що утворюються під час цього процесу, виступають потужними ампліфікаторами запальної відповіді. Тому пригнічення НПЗП процесів перекисного окиснення в мембранах клітин розглядається як важливий компонент їхньої патогенетичної дії, що сприяє збереженню структурно-функціональної цілісності клітин [12].

Аналгетичний ефект НПЗП зазвичай розвивається в інтервалі від 0,5 до 2 годин після прийому і є найбільш вираженим при больовому синдромі слабкої та помірної інтенсивності. Слід зазначити, що препарати цієї групи демонструють обмежену ефективність при інтенсивному болю, спричиненому важкими травмами або порожнинними оперативними втручаннями, де патогенез вимагає застосування засобів із центральним механізмом дії [15].

Механізм аналгетичної дії нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) базується на поєднанні двох основних складових: периферичного та центрального компонентів. Периферичний компонент аналгезії безпосередньо пов'язаний із протизапальними властивостями препаратів, а саме — зниженням

синтезу медіаторів запалення, що водночас виступають потужними алгогенними речовинами (кініни, простагландини, прозапальні цитокіни та нейропептиди) [15].

Зменшення концентрації цих біоактивних речовин запобігає сенсibiliзації ноцицепторів до больових подразників. Додатковий внесок у зниження больової чутливості забезпечується купіруванням набряку тканин, поліпшенням мікроциркуляції та нівелюванням локального ацидозу, що сумарно призводить до дезактивації больових рецепторів у зоні запалення [15, 16]. Центральні ефекти ненаркотичних анальгетиків розглядаються на нейрофізіологічному та нейрохімічному рівнях.

### **1.3. Центральні механізми аналгезії: нейрофізіологічні аспекти на спінальному та супраспінальному рівнях.**

Передача аферентного ноцицептивного потоку здійснюється за участю С-терміналей, що спрямовуються від периферичних рецепторів через задні роги спинного мозку до вищих структур центральної нервової системи (ЦНС), відповідальних за аналіз та інтерпретацію больових стимулів. Ключову роль у синаптичній передачі болю відіграють простагландини. Експериментально доведено, що розвиток планарної гіпералгезії асоціюється з вираженою активацією (up-регуляцією) ізоферментів ЦОГ-1 та ЦОГ-2 безпосередньо у спинному мозку [6].

Дослідження свідчать, що застосування нестероїдних протизапальних засобів (зокрема індометацину) дозволяє суттєво знизити тактильну гіпералгезію та пригнітити патологічну аферентну активність ноцицептивних волокон, що підтверджує значущість спінальної ланки в механізмі дії НПЗЗ [17, 18]. У науковій літературі також наявні чисельні докази спінальної анальгетичної активності ненаркотичних анальгетиків, що вказує на їхню здатність модулювати больовий потік ще до його потрапляння у вищі центри головного мозку [19].

У сучасній науковій літературі накопичено значний масив даних щодо здатності нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) модифікувати збудливість структур головного мозку, залучених до процесів формування болю та антиноцицептивного захисту. Експериментальні дослідження на моделях тварин продемонстрували, що індометацин та метамізол здатні пригнічувати нейрональну активність у навколіводопровідній сірій речовині (periaqueductal gray, PAG) середнього мозку [20].

На молекулярному рівні одним із ключових механізмів впливу НПЗЗ на когнітивні та сенсорні структури мозку (зокрема гіпокамп) є корекція синаптичної передачі. Даний ефект реалізується через модифікацію функціонального стану пресинаптичних PGE<sub>2</sub>-рецепторів внаслідок селективного пригнічення ЦОГ-2, що запобігає патологічній перебудові нейрональних зв'язків при хронічному болю [21].

Центральна дія нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) та ненаркотичних анальгетиків (ННА) підтверджується низкою нейротропних ефектів, що проявляються у зміні функціонального стану ЦНС та взаємодії з психотропними речовинами. Так, експериментально встановлено, що метамізол натрію дозозалежно пролонгує дію засобів для наркозу та снодійних [22].

Сучасні дослідження вказують на те, що надмірна експресія ЦОГ-2 є критичним чинником запальної цитотоксичності, яка розвивається після ішемічних та травматичних ушкоджень головного мозку. Дослідження на тваринах показали, що ЦОГ-2 бере безпосередню участь у формуванні функціональних неврологічних порушень після дифузної ЧМТ. Своєчасне застосування інгібіторів ЦОГ-2 дозволяє мінімізувати когнітивний дефіцит, що відкриває перспективи для розширення показань до застосування цієї групи препаратів у комплексній терапії травматичних ушкоджень мозку [23].

Важливим аспектом нейротропної дії НПЗЗ є їхній вплив на перебіг судомних станів через модуляцію активності ЦОГ-2. Хронічне запалення, індуковане ЦОГ-2, сприяє патологічній перебудові нейрональних мереж, що знижує судомний поріг. Застосування селективного інгібітора ЦОГ-2

целекоксибу дозволяє суттєво зменшити ступінь нейродегенерації, викликані повторюваними судомами, та мінімізувати функціональний дефіцит [24, 25].

Аналогічну дію в інших дослідженнях також проявляли целекоксиб та рофекоксиб на моделях, індукованих введенням кайнату або пілокарпіну. Зроблено висновок, що використання НПЗЗ із високою селективністю до ЦОГ-2 може розглядатись як перспективна стратегія ад'ювантної терапії при епілепсії, спрямована на запобігання структурному пошкодженню мозку та пригнічення механізмів хронізації судомної активності [25]. Здатність цих препаратів нівелювати запальний каскад дозволяє розглядати їх як важливий компонент комплексної нейропротекторної стратегії [25, 26].

#### **1.4. Молекулярна модуляція нейрозапалення: взаємодія НПЗЗ із системою збуджуючих амінокислот та оксидом азоту.**

Сучасна нейрофармакологія розглядає процес формування болю не як статичну передачу сигналу, а як динамічну модуляцію нейрональної збудливості. Ключове значення у механізмах сенситизації нейронів дорсальних рогів спинного мозку надається системі збуджуючих амінокислот (ЗАК) та нейропептидам. У зв'язку з цим, вивчення впливу НПЗЗ на метаболізм глутамату, субстанції Р та оксиду азоту (NO) дозволяє розкрити багатокомпонентність їхнього анальгетичного ефекту.

Спинальні NMDA-рецептори відіграють фундаментальну роль у розвитку болю, особливо його невропатичних форм. За патологічних станів тривала патологічна стимуляція може викликати перезбудження NMDA-рецептора і запустити каскад інтрацелюлярних реакцій, які підвищують продукцію оксиду азоту (NO). Як нетиповий позасинаптичний медіатор, NO дифундує з клітини та стає токсичним для нейронів, позбавлених внутрішньоклітинних захисних механізмів. Припускають, що NO у високих концентраціях діє на малі енкефалінергічні інтернейрони, які блокують вхід ноцицептивної інформації

(«контроль вхідних воріт»). Внаслідок цього інтенсивна патологічна стимуляція не контролюється нейронами заднього рогу, що викликає гіпералгію [27].

Значущим альгогенним фактором на рівні спинного мозку та периферії є субстанція Р. Разом із кальцитонін-ген-зв'язаним пептидом (КГЗП) вона сприяє вивільненню з тучних клітин простагландинів та цитокінів, що призводить до розвитку асептичного нейрогенного запалення [28]. На рівні спинного мозку субстанція Р потенціює активуючий вплив глутамату, посилюючи активність NMDA-рецепторів. Ця система тісно пов'язана з простагландинами: встановлено, що ПГЕ2 підсилює потік іонів кальцію та полегшує вивільнення субстанції Р. При хронічному болю спостерігається збільшення вмісту субстанції Р у спинномозковій рідині на фоні зниження концентрації серотоніну, що призводить до зниження больового порогу [29].

Експериментальні дані вказують на те, що анальгетична активність НПЗЗ частково реалізується через нівелювання ефектів збуджуючих амінокислот (ЗАК). Деякі препарати здатні збільшувати продукцію кінуренової кислоти — ендогенного антагоніста ЗАК. Зокрема, при введенні диклофенаку спостерігається збільшення концентрації кінуренової кислоти в середньому мозку та люмбо-сакральних відділах спинного мозку, що пояснює один із центральних механізмів дії НПЗЗ [30]. Кеторолак, який виявляє значну анальгетичну активність при післяопераційному знеболюванні, суттєво зменшуючи потребу у введенні опіатів, також повністю попереджував збудження, викликане впливом NMDA на спинномозкові нейрони [31].

Для глибокого розуміння центральної дії НПЗЗ принципове значення має розмежування функцій конститутивних (сNOS) та індукцибельної (іNOS) ізоформ синтази оксиду азоту [32]. У нервовій системі оксид азоту синтезується двома основними шляхами, кожен з яких відіграє специфічну роль у модуляції больового сигналу. Нейрональна синтаза (сNOS) залучена до процесів синаптичної пластичності та фізіологічної передачі сигналу. Вона функціонально пов'язана з NMDA-рецепторами ініціює початкову фазу центральної сенситизації при гострому болю.

Індуцибельна ізоформа (iNOS) зазвичай відсутня у здорових тканинах ЦНС. Її експресія запускається під впливом прозапальних цитокінів та бактеріальних ліпополісахаридів. На відміну від конститутивних форм, iNOS не залежить від рівня кальцію і здатна генерувати величезні («токсичні») обсяги NO протягом тривалого часу [33]. Саме гіперактивність iNOS є ключовим фактором підтримання хронічного нейрозапалення та розвитку вторинної нейродегенерації [34].

Встановлено, що НПЗЗ по-різному взаємодіють із цими ізоформами, що визначає їхній терапевтичний профіль. Такі препарати як лорноксикам, рофекоксиб та мефенамова кислота демонструють здатність пригнічувати саме індуцибельну синтазу [35]. Це призводить до зниження рівня пероксинітриду — потужного окислювача, який утворюється при взаємодії NO з супероксид-радикалом і спричиняє апоптоз нейронів. Ці препарати здатні блокувати поведінкові реакції, спричинені NMDA-активацією, саме через пригнічення NO-залежних каскадів. Важливо, що введення аргініну (субстрату для обох форм ізоформ) може нівелювати цей ефект, що підкреслює конкурентний або опосередкований характер їхнього впливу на нітросидергічну передачу [36].

Таким чином, здатність НПЗЗ диференційовано впливати на cNOS та iNOS дозволяє не лише купірувати гострий біль, а й переривати патологічні ланцюги хронізації ноцицепції та нейрозапалення, забезпечуючи додатковий нейропротекторний ефект.

Проведений аналіз наукової літератури дозволяє стверджувати, що механізм дії сучасних НПЗЗ має мультимодальний характер і не обмежується лише інгібуванням циклооксигенази. Терапевтична активність препаратів зумовлена сукупністю периферичних та центральних ефектів. На периферії НПЗЗ обмежують запальну ексудацію через пригнічення калікреїн-кінінової системи та стабілізацію клітинних мембран, що знижує механічне стиснення ноцицепторів.

Центральний компонент аналгезії реалізується на рівні спинного та головного мозку шляхом модуляції нейрональної збудливості. Важливим

аспектом є взаємодія НПЗЗ із системою оксиду азоту та збуджуючими амінокислотами, що забезпечує нейропротекторний ефект та перериває механізми хронізації болю. Таким чином, вибір конкретного препарату має базуватися на розумінні його здатності впливати на різні ланки патогенезу запалення та больової трансдукції.

## **РОЗДІЛ 2.**

### **КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНИХ ГРУП ПРЕПАРАТІВ**

#### **2.1. Порівняльна характеристика неселективних та селективних інгібіторів ЦОГ**

В основі сучасної класифікації нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) лежить показник їхньої відносної селективності до двох основних ізоформ ферменту циклооксигенази — ЦОГ-1 та ЦОГ-2. Цей поділ має фундаментальне значення для прогнозування як терапевтичного ефекту, так і характеру очікуваних побічних реакцій [37].

Неселективні НПЗЗ (нНПЗЗ), типовими представниками яких є диклофенак натрію, ібупрофен та індометацин, характеризуються здатністю пригнічувати активність обох ізоферментів. Інгібування ЦОГ-2 забезпечує пригнічення синтезу прозапальних простагландинів у вогнищі ураження, що реалізується через аналгетичний та протизапальний ефекти. Одночасна блокада конститутивної ізоформи ЦОГ-1 призводить до порушення фізіологічного синтезу простаноїдів, що виконують цитопротекторну роль у гастродуоденальній зоні, регулюють нирковий кровотік та агрегаційний стан тромбоцитів. Клінічним наслідком такої неселективності є висока частота гастропатій, що проявляються ерозивно-виразковими ураженнями слизової оболонки, а також ризик геморагічних ускладнень внаслідок системного зниження рівня тромбоксану A<sub>2</sub> [38].

На противагу традиційним засобам, селективні інгібітори ЦОГ-2 (коксиби) та препарати з переважною селективністю (німесулід, мелоксикам) мають специфічну спорідненість до індукцйбельної ізоформи ферменту. Фармакологічна перевага даної групи полягає у мінімальному впливі на ЦОГ-1 при застосуванні у терапевтичних дозах, що дозволяє суттєво знизити частоту ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту. Зокрема, селективні інгібітори не впливають на синтез захисного слизу та бікарбонатів, а також не виявляють дезагрегантної активності, що є критично важливим при проведенні тривалої терапії або лікуванні пацієнтів із високим гастроінтестинальним ризиком [38].

Проте аналіз профілю безпеки вказує на те, що селективна блокада ЦОГ-2 асоціюється з потенційними кардіоваскулярними ризиками [39]. Механізм цих ускладнень зумовлений порушенням динамічної рівноваги між простагліцином ( $PGI_2$ ), що синтезується в ендотелії під впливом ЦОГ-2 і виявляє вазодилатуючу дію, та тромбоксаном  $A_2$ , продукція якого у тромбоцитах опосередковується ЦОГ-1. Відсутність впливу на ЦОГ-1 на тлі пригнічення ЦОГ-2 створює умови для переважання протромботичних стимулів, що може призводити до зростання артеріального тиску та підвищення ризику тромбоемболічних подій [37].

Важливим аспектом клінічної фармакології є дозозалежний характер селективності. Встановлено, що при перевищенні рекомендованих середньотерапевтичних доз показник вибіркості суттєво знижується, і селективні інгібітори починають демонструвати ефекти, притаманні неселективним засобам. Таким чином, раціональний вибір між цими групами препаратів у фармацевтичній практиці базується на індивідуалізованому підході: оцінці шлунково-кишкового ризику (пріоритет селективних ЦОГ-2 інгібіторів) порівняно з серцево-судинним ризиком (пріоритет неселективних НПЗЗ, зокрема напроксену) [40].

## **2.2. Фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості сучасних НПЗЗ**

Сучасна анальгетична терапія базується на комплексному розумінні процесів абсорбції, розподілу, метаболізму та екскреції (фармакокінетика) у поєднанні з молекулярними механізмами взаємодії препаратів із біологічними мішенями (фармакодинаміка). Згідно з академічними засадами, ефективність анальгезії визначається не лише спорідненістю молекули до ферменту циклооксигенази (ЦОГ), а й здатністю діючої речовини досягати терапевтичних концентрацій у вогнищі запалення та структурах центральної нервової системи [38].

Фармакодинамічний профіль більшості нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) визначається ступенем інгібування ізоформ ЦОГ. Проте сучасні дослідження акцентують увагу на позаферментних механізмах дії. Зокрема, для таких препаратів, як німесулід та декскетопрофен, характерною є здатність пригнічувати синтез прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлин- $\alpha$ ) та блокувати вивільнення вільних радикалів, що посилює їхній антиноцицептивний ефект. Особливе місце посідає парацетамол, чий ФД-профіль пов'язаний із селективним впливом на ЦОГ-3 у гіпоталамусі та активацією серотонінергічних гальмівних шляхів, що пояснює його високу центральну анальгетичну активність при слабкому периферичному протизапальному ефекті.

Фармакокінетичні особливості сучасних анальгетиків характеризуються високим ступенем біодоступності при пероральному застосуванні. Для більшості НПЗЗ властивий високий ступінь зв'язування з білками плазми крові (альбумінами), що досягає 95–99%. Цей фактор є критичним при призначенні терапії пацієнтам із гіпопротеїнемією або при поєднанні з іншими лікарськими засобами, що конкурують за зв'язування з білками [38].

Важливою характеристикою є показник константи іонізації ( $pK_a$ ). Більшість НПЗЗ є слабкими органічними кислотами, що сприяє їхній кумуляції саме у вогнищі запалення, де середовище має кислу реакцію [41]. Це забезпечує селективність дії препарату безпосередньо в зоні альтерації тканин. Швидкість настання ефекту корелює з часом досягнення максимальної концентрації в

плазмі ( $T_{\max}$ ), що для сучасних швидкодіючих форм (наприклад, декскетопрофену або лізинової солі ібупрофену) становить 15–30 хвилин.

Метаболізм анальгетиків переважно відбувається в печінці за участю системи цитохрому Р-450 (ізоферменти CYP2C9, CYP3A4). Генетичний поліморфізм цих ферментів зумовлює значну міжіндивідуальну варіабельність швидкості елімінації препаратів, що необхідно враховувати при фармацевтичній опіці. Період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) варіює від короткого (2–3 години для ібупрофену) до тривалого (понад 12–15 годин для напроксену), що визначає кратність прийому та ризик кумуляції діючої речовини [38].

Таким чином, інтегрована оцінка ФК та ФД параметрів дозволяє оптимізувати вибір анальгетика, забезпечуючи швидкий розвиток терапевтичного ефекту при мінімізації системної токсичності, що є пріоритетним завданням сучасної клінічної фармації.

### **2.3. Системна токсичність НПЗЗ: механізми розвитку та фактори ризику**

Фармакотерапія нестероїдними протизапальними засобами, поряд із високою терапевтичною ефективністю, супроводжується широким спектром небажаних реакцій (НР). Клінічно значущими проявами системної токсичності цієї групи ЛЗ є не лише гастродуоденопатії, а й гепато-, кардіо-, нефро- та гематотоксичність. Крім того, нерідко спостерігаються нейротоксичні ефекти та реакції гіперчутливості (алергенність) [42].

Етіологія виникнення небажаних реакцій є багатофакторною. Вона охоплює як особливості фармакодинамічного профілю конкретної діючої речовини (зокрема, ступінь селективності до ізоформ ЦОГ), так і порушення режиму дозування. Важливу роль відіграють імуноалергічні та генетичні передумови, включаючи етнічні та популяційні особливості метаболізму ЛЗ.

Аналіз клінічних даних дозволяє виділити ключові чинники ризику, що суттєво підвищують імовірність розвитку ускладнень. Це особи віком понад 65 років, пацієнти з виразковим анамнезом (особливо ускладненим), а також ті, хто

отримує комбіновану терапію декількома НПЗЗ, антикоагулянтами або глюкокортикоїдами. Додатковими обтяжуючими факторами виступають тютюнопаління, вживання алкоголю, серцево-судинна патологія та інфікованість *H. pylori*, що потребує комплексного підходу до оцінки безпеки лікування [43].

Оскільки терапія ревматичних захворювань потребує тривалого застосування НПЗЗ, на частку їхніх побічних ефектів припадає близько 25% від усіх зареєстрованих ускладнень медикаментозної терапії [44].

#### **2.4. НПЗЗ-гастродуоденопатії та ентеропатії: молекулярні аспекти патогенезу**

Найбільш вагомим та клінічно небезпечним залишається ураження шлунково-кишкового тракту, яке у сучасній фармакології виділяють в окремий нозологічний синдром — НПЗЗ-гастродуоденопатію, яка може маніфестувати як диспептичними розладами, так і органічними ураженнями верхніх та нижніх відділів травного каналу, включаючи загострення гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та ентеропатії тонкої і товстої кишки [45].

За останнє десятиліття кількість госпіталізацій через ускладнення, пов'язані з НПЗЗ-ентеропатією, значно зросла порівняно з патологіями шлунка. Цей стан клінічно маніфестує залізодефіцитною анемією, втратою білка, гіпоальбумінемією та абдомінальним болем. До тяжких наслідків належать перфорації, приховані кровотечі, стриктури та виразки кишечника [46]. Застосування сучасних методів візуалізації, зокрема капсульної та подвійної балонної ендоскопії, підтверджує наявність кишкових уражень (ерозій, петехій, втрати ворсинок) приблизно у 71% пацієнтів, які тривало отримують терапію НПЗЗ [47, 48].

Статистично найбільш критичним періодом для маніфестації ерозивно-виразкових уражень є перші три місяці від початку лікування; надалі спостерігається певна адаптація слизової оболонки, що призводить до

відносного зниження ймовірності гострих станів. Значну небезпеку становлять так звані «німі виразки» — асимптомний перебіг деструктивних процесів, зумовлений власною аналгетичною активністю препаратів. Такі латентні ураження часто стають причиною раптових кишково-шлунково кровотеч, що вимагає особливої пильності з боку медичного персоналу навіть за відсутності скарг у пацієнта.

Розвиток гастродуоденального синдрому лише частково зумовлений прямим контактним подразненням слизової оболонки органічними кислотами, якими є більшість НПЗЗ. Провідну роль відіграє саме системна побічна дія, пов'язана з особливостями фармакодинаміки препаратів. Важливою клініко-фармакологічною особливістю є те, що спосіб введення препарату не корелює з рівнем гастротоксичності. Згідно з результатами ретроспективних когортних досліджень, застосування парентеральних форм, ректальних супозиторіїв або пероральних лікарських форм із модифікованим вивільненням (ретардні та кишковорозчинні оболонки) не забезпечує достовірного зниження ризику тяжких шлунково-кишкових ускладнень, оскільки ключовим чинником залишається системне пригнічення ферменту циклооксигенази (ЦОГ) [48].

Неселективні інгібітори ЦОГ (індометацин, диклофенак натрію, ібупрофен) блокують синтез захисних ейкозаноїдів — простагландинів E1 та E2 ( $PGE_1$ ,  $PGE_2$ ). У фізіологічних умовах ці сполуки забезпечують:

- активну секрецію бікарбонатів та захисного слизу;
- адекватну мікроциркуляцію слизової оболонки;
- гальмування секреції соляної кислоти та нормальну моторику.

Дефіцит простагландинів призводить до критичного зниження рівня внутрішньоклітинного аденозинмонофосфату (цАМФ) та пригнічення енергоутворення в клітинах [49]. Як наслідок, порушується біосинтез фосфоліпідів і гліколіпідів, що різко знижує резистентність слизової оболонки до агресивного шлункового соку та сповільнює процеси репарації епітелію [48]. Механізм виразкоутворення також пов'язаний із переспрямуванням метаболізму арахідонової кислоти на 5-ліпооксигеназний шлях. Це зумовлює надмірний

синтез лейкотрієнів, які виступають потужними хемоатрактантами. Вони провокують масивну інфільтрацію стінки шлунка запальними клітинами та активують індукцибельну NO-синтазу (iNOS). В результаті взаємодії оксиду азоту із супероксид-радикалами утворюється пероксинітрит — агресивна сполука, що безпосередньо пошкоджує тканини.

Особливої уваги заслуговують молекулярні механізми мітохондріального оксидативного стресу (МОС) та апоптозу, ініційовані НПЗЗ. Основним молекулярним субстратом такої дії виступає комплекс I мітохондріального електронно-транспортного ланцюга (ЕТЛ). Серед представників групи найвищу інгібуючу активність щодо комплексу I демонструє диклофенак натрію, що спричиняє дестабілізацію дихального ланцюга та неконтрольований витік електронів [50]. Наслідком цього процесу є формування супероксид-радикала, який виступає прекурсором для генерації активних форм кисню (АФК) [51].

Внутрішньомітохондріальний супероксид під дією супероксиддисмутази (SOD2) конвертується у пероксид водню. У присутності іонів перехідних металів (зокрема  $Fe^{2+}$ ) він вступає у реакцію Фентона з утворенням гідроксильного радикала ( $\bullet OH$ ) — найбільш деструктивної форми кисню [52]. Ці процеси призводять до глибокого порушення редокс-гомеостазу клітини. Зокрема, підвищений рівень АФК провокує деполяризацію мітохондріальної мембрани та порушує динамічний баланс органел, стимулюючи їхню фрагментацію та запуск внутрішнього шляху апоптозу [53]. Кінцевим етапом даного каскаду є пермеабілізація зовнішньої мембрани та вивільнення цитохрому (*cytochrome c*) у цитозоль, що активує ефекторні каспази. Варто зауважити, що здатність НПЗЗ модулювати шляхи програмованої загибелі клітин (апоптозу) має важливе значення не лише в контексті токсичності, а й в онкологічній практиці, оскільки сприяє подоланню хіміорезистентності пухлин [48].

Окремим патогенетичним етапом є стимуляція парасимпатичної нервової системи та мускаринових рецепторів під впливом НПЗЗ. Посилення моторики тонкого кишечника в поєднанні з дефіцитом  $PGE_2$  створює умови для

бактеріальної транслокації. Ентеробактерії переміщуються у верхні відділи ШКТ та продукують ліпополісахариди, які додатково активують ЦОГ-2 та iNOS, замикаючи «порочне коло» запалення. Колонізація слизової оболонки грамнегативними мікроорганізмами значно ускладнює загоснення вже існуючих виразкових дефектів. Також дискусійним та клінічно важливим залишається питання ролі *Helicobacter pylori* як додаткового фактора, що потенціює токсичну дію НПЗЗ [48].

Гепатотоксична дія нестероїдних протизапальних засобів характеризується складним патогенезом і може розвиватися за імуноалергічним, токсичним або змішаним механізми. Імуноалергічні гепатити зазвичай виникають на ранніх етапах терапії та не мають прямої кореляції з дозою препарату. Натомість розвиток токсичного гепатиту спостерігається при тривалому прийомі НПЗЗ (протягом декількох місяців) і часто маніфестує жовтяницею [49].

Токсичний ефект зумовлений біотрансформацією більшості НПЗЗ у печінці з утворенням цитотоксичних метаболітів. За умов дефіциту глутатіонових резервів (що характерно для хронічних інтоксикацій, алкоголізму тощо) ці метаболіти не знешкоджуються, що призводить до накопичення вільних радикалів та ініціації перекисного окиснення ліпідів. Це відіграє ключову роль у некротизації гепатоцитів.

Окремим тяжким проявом є гепатогенна енцефалопатія — синдром Рея. В його основі лежить генералізоване ушкодження мітохондріального апарату в дітей, що супроводжується інгібуванням окисного фосфорилування та порушенням beta-окислення жирних кислот [48, 54].

## **2.5. Кардіоваскулярні та ренальні ускладнення при застосуванні НПЗЗ**

Системне пригнічення синтезу простагландинів (PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>alpha) нестероїдними протизапальними засобами суттєво дестабілізує серцево-судинний гомеостаз. Оскільки ці ейкозаноїди у фізіологічних концентраціях забезпечують вазодилатацію, підтримання адекватного діурезу,

коронарного кровотоку та скоротливості міокарда, їх дефіцит ініціює каскад небажаних явищ. Зниження рівня вазоактивних простагландинів призводить до затримки іонів натрію в тканинах, що спричиняє розвиток набрякового синдрому та прогресування застійної серцевої недостатності. Окрім прямого впливу на тиск, НПЗЗ демонструють виражену здатність нівелювати ефект основних груп антигіпертензивних препаратів — діуретиків, beta-адреноблокаторів, інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину, що провокує розвиток неконтрольованої артеріальної гіпертензії та підвищує ризик ушкодження міокарда [48, 54, 55]

Застосування анальгетиків сприяє кумуляції дигоксину в організмі, що підвищує ризик глікозидної інтоксикації. НПЗЗ значно потенціюють ефект непрямих антикоагулянтів, що на тлі інгібування функціональної активності тромбоцитів створює високий ризик виникнення критичних кровотеч [48, 54, 55]. Враховуючи демографічні тенденції, НПЗЗ найчастіше призначають пацієнтам літнього та старечого віку, які мають обтяжений соматичний анамнез: артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця та цукровий діабет [48, 54]. У зв'язку з цим, кардіоваскулярна безпека препаратів, особливо селективних інгібіторів ЦОГ-2 (еторикоксиб, целекоксиб) стала об'єктом ґрунтовного наукового аналізу [56].

Теоретичне підґрунтя кардіотоксичності селективних НПЗЗ базується на виникненні біохімічного дисбалансу, який є протилежним за дією до ефектів низьких доз аспірину (АСК). З одного боку, селективні інгібітори знижують ЦОГ-2-залежний синтез простагландину клітинами судинного ендотелію. Оскільки PGI<sub>2</sub> є потужним вазодилататором та інгібітором агрегації тромбоцитів, його дефіцит підвищує ризик тромбоутворення. В той же час дані препарати не впливають на ЦОГ-1-залежний синтез тромбоксану в тромбоцитах. Тромбоксан, своєю чергу, стимулює вазоконстрикцію та агрегацію. Зміщення рівноваги в бік тромбоксану на тлі дефіциту простагландину створює умови для розвитку гострих серцево-судинних подій (інфаркт міокарда, інсульт) [48, 54, 57].

Простагландини (ПГ) виступають фізіологічними модуляторами тону судин нирок, а також процесів екскреції води та електролітів. Особливе значення ці ейкозаноїди мають у випадках підвищеного функціонального навантаження на ниркову паренхіму. Зокрема, простагландин (PGI<sub>2</sub>) бере участь у регуляції ниркової секреції через стимуляцію синтезу реніну, що ініціює активність ренін-ангіотензинової системи та подальшу продукцію альдостерону для підтримання водно-електролітного гомеостазу [58]. Простагландин E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) забезпечує стабільність ниркового кровотоку та підтримує швидкість клубочкової фільтрації в умовах дефіциту об'єму циркулюючої крові. Завдяки впливу PGE<sub>2</sub> на каналцеву систему реалізується оптимальний об'єм екскреції сечі та калію [59].

Найбільш поширеними проявами небажаних реакцій з боку сечовидільної системи при застосуванні НПЗЗ (насамперед неселективних інгібіторів ЦОГ) є транзиторна затримка рідини та електролітів, а також гостра ішемічна ниркова недостатність [58]. Інгібування синтезу PGE<sub>2</sub> призводить до посилення реабсорбції натрію, що клінічно маніфестує виникненням периферійних набряків. ПГ регулюють гломерулярний кровотік, клубочкову фільтрацію, а також реабсорбцію іонів хлору та натрію в дистальній частині петлі Генле та кортикальних збиральних каналцях. Саме пригніченням синтезу цих медіаторів пояснюється зворотне порушення функції нирок [49].

Ще одним клінічно значущим електролітним порушенням є гіперкаліємія. Ризик її розвитку є особливо високим у пацієнтів, які отримують НПЗЗ одночасно з препаратами калію, калійзберігаючими діуретиками або інгібіторами АПФ. Хоча гостра ниркова недостатність внаслідок інгібування PGI<sub>2</sub> та зниження ниркової перфузії зустрічається рідше, вона становить серйозну загрозу для пацієнта [43, 58].

При тривалому прийомі препаратів (від 3 до 6 місяців) можливий розвиток органічних уражень ниркової паренхіми, зокрема інтерстиціального нефриту («аналгетична нефропатія») [58]. До рідкісних, проте тяжких ускладнень належать нефротичний синдром та сосочковий некроз. Патогенез гострого

внутрішньотканинного нефриту пов'язують із формуванням простагландиново-лейкотрієнового шунту: інгібування ЦОГ підвищує доступність арахідонової кислоти для виробництва лейкотрієнів, які виступають медіаторами безпосереднього пошкодження тканини нирок.

## **2.10. Гематологічні, імунологічні та нейропсихічні розлади при застосуванні НПЗЗ**

Важливим аспектом системної токсичності НПЗЗ є їхній вплив на систему гемопоезу, що клінічно маніфестує у формі лейкопенії (іноді до розвитку агранулоцитозу), тромбоцитопенії та анемії. Патогенетичною основою цих станів є супресивний вплив препаратів на кровотворну функцію кісткового мозку.

Поряд із гематологічними порушеннями, суттєве клінічне значення мають алергічні реакції, спектр яких охоплює дерматологічні прояви (свербіж, кропив'янка, фотосенсибілізація), а також системні розлади, такі як набряк Квінке, вазомоторний риніт, кон'юнктивіт і бронхоспазм. У разі парентерального введення зростає ризик розвитку анафілактичного шоку. Дані патологічні стани переважно пов'язані з інгібуванням синтезу простагландину E<sub>2</sub> неселективними інгібіторами ЦОГ [60].

Окрему групу побічних ефектів становить вторинна імунодепресивна дія традиційних НПЗЗ, зокрема індометацину, ібупрофену та напроксену. Механізм імуносупресії реалізується через пригнічення трансформації лімфоцитів, інгібування хемотаксису, фагоцитозу та міграції стовбурових клітин, а також T- і B-лімфоцитів. Деякі представники групи здатні пригнічувати продукцію прозапальних цитокінів та індукувати експресію генів апоптозу. Зменшення капілярної проникності та стабілізація лізосомальних мембран макрофагів під впливом НПЗЗ ускладнює повноцінний контакт імунокомпетентних клітин з антигенами, що може призводити до формування вторинного медикаментозного

імунодефіциту при тривалому нераціональному застосуванні засобів у терапії системних захворювань [60].

Нейротоксичні прояви терапії НПЗЗ розвиваються у формі цефалгії, запаморочення, астенії та розладів сну. У разі проникнення препаратів через гематоенцефалічний бар'єр можливе виникнення психічних порушень, таких як дезорієнтація та галюцинаторний синдром. Пригнічення синтезу простагландинів у структурах головного мозку може сприяти загостренню шизофренії та афективних розладів. Патогенетичним чинником у цьому процесі виступає підвищення рівня кінуренінової кислоти — антагоністу NMDA-рецепторів, що відіграє роль у розвитку психопатологічних станів. Примітно, що нейротоксичність є характерною як для неселективних засобів, так і для специфічних інгібіторів ЦОГ-2 [60].

Крім зазначеного, тривалий прийом НПЗЗ асоціюється з ризиком розвитку ретинопатії та кератопатії. Вплив на вуглеводний обмін через пригнічення аеробного метаболізму глюкози та активацію глюкозо-6-фосфатази зумовлює розвиток гіперглікемії, глюкозурії та виснаження запасів глікогену в печінці та м'язах. Також слід враховувати потенційну тератогенну дію та порушення тону міометрія через супресію синтезу простагландинів групи E, що має особливе значення при оцінці безпеки застосування препаратів у жінок репродуктивного віку [3].

### **РОЗДІЛ 3.**

## **СУЧАСНІ АСПЕКТИ РАЦІОНАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ АНАЛЬГЕТИКІВ**

### **3.1. Принципи ступеневої терапії болю згідно з рекомендаціями ВООЗ**

Сучасна стратегія фармакотерапії больового синдрому базується на концепції «анальгетичних сходів», розробленій Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ). Дана модель передбачає послідовне застосування

препаратів залежно від інтенсивності болю, що дозволяє оптимізувати терапевтичний ефект та мінімізувати ризик розвитку системних небажаних реакцій.

Перший ступінь терапії застосовується при слабкому болю і передбачає використання неопіїдних анальгетиків, де основну групу становлять нестероїдні протизапальні засоби та парацетамол. На цьому етапі вибір конкретного НПЗЗ має ґрунтуватися на індивідуальному профілі безпеки пацієнта, враховуючи наявність кардіоваскулярних або гастроінтестинальних ризиків. Допускається використання ад'ювантної терапії для посилення анальгезії або корекції супутніх симптомів.

Другий ступінь призначається при помірному болю або у разі неефективності засобів першого ступеня. Схема лікування доповнюється «слабкими» опіїдами (наприклад, кодеїном або трамадолом) у комбінації з неопіїдними анальгетиками. Таке поєднання дозволяє досягти синергічного ефекту, що дає змогу використовувати менші дози препаратів і знижувати токсичне навантаження на органи-мішені [60].

Третій ступінь зарезервований для інтенсивного болю і передбачає застосування «сильних» опіїдів (морфін, фентаніл та інші) у поєднанні з анальгетиками першого ступеня та відповідними ад'ювантами. Важливо зазначити, що НПЗЗ залишаються базовим компонентом на всіх етапах терапії завдяки їхній здатності впливати на периферійні механізми запалення, що дозволяє зменшити потребу в опіїдних засобах («опіїдозберігаючий ефект») [61].

Основними принципами реалізації цієї моделі є індивідуалізація дозування, перевага перорального шляху введення та суворе дотримання часового регламенту прийому ліків («за годинником»), а не за вимогою пацієнта. У контексті фармацевтичної опіки такий підхід забезпечує раціональний контроль больового синдрому та запобігає необґрунтованій поліпрагмазії, що є критично важливим для пацієнтів із коморбідною патологією [62, 63].

### 3.2. Комбінована терапія: синергізм дії та мінімізація токсичності

Сучасний погляд на лікування болю крізь призму безпеки передбачає відмову від монотерапії максимальними дозами НПЗЗ на користь раціональних комбінацій. Основним вектором такої стратегії є досягнення синергізму — посилення аналгетичного ефекту при одночасному зниженні фармакологічного навантаження на органи-мішені (шлунково-кишковий тракт, нирки, серцево-судинну систему).

Особливе значення це має для пацієнтів із коморбідними станами, у яких ризик розвитку побічних ефектів НПЗЗ є критично високим. Раціональний підбір ад'ювантних засобів та дотримання принципів ступеневої терапії дозволяє нівелювати агресивний вплив на слизову оболонку шлунка та ниркову перфузію. Найбільш обґрунтованою в клінічній практиці є комбінація НПЗЗ із парацетамолом. Через інгібування ЦОГ на периферії (НПЗЗ) та переважно центральний вплив парацетамолу досягається адекватна аналгезія без пропорційного зростання ризику гастроінтестинальних ускладнень. Мета-аналізи підтверджують, що таке поєднання дозволяє зменшити добову дозу НПЗЗ на 30–50% при збереженні високої аналгетичної активності [64].

У разі вираженого больового синдрому доцільним є комбінування НПЗЗ зі «слабкими» опіоїдами (зокрема трамадолом). Синергізм між периферійним впливом на вогнище запалення та центральною модуляцією сприйняття болю забезпечує «опіодозберігаючий ефект». Це є критично важливим для профілактики розладів з боку ЦНС та мінімізації ризику розвитку медикаментозної залежності [65].

Додатковим інструментом оптимізації терапії є використання ад'ювантних засобів: габапентиноїдів, антидепресантів або міорелаксантів. Їх включення до схем лікування дозволяє купірувати нейропатичний компонент болю та м'язовий спазм, що часто супроводжують хронічні запальні процеси [65]. Використання препаратів із різними фармакокінетичними профілями забезпечує стабільну

концентрацію діючих речовин у плазмі крові, що знижує пікове навантаження на системи метаболізму та елімінації.

Таким чином, перехід від монотерапії високими дозами НПЗЗ до мультимодальних комбінованих схем є пріоритетним напрямком сучасної фармації, оскільки забезпечує оптимальний баланс між клінічною ефективністю та профілем безпеки лікарських засобів.

### **3.3. Аналіз критеріїв вибору препарату залежно від генезу болю**

Диференційований підхід до вибору аналгетичного засобу в сучасній фармацевтичній практиці базується на ідентифікації домінуючого механізму формування больового відчуття, що дозволяє виділити три основні типи болю, кожен з яких потребує специфічної фармакологічної стратегії [66].

При запальному болю, який характеризується пошкодженням тканин та активним вивільненням медіаторів (простагландинів, брадикініну, цитокінів), що знижують поріг чутливості ноцицепторів, пріоритетними є нестероїдні протизапальні засоби. Їхня ефективність зумовлена здатністю інгібувати циклооксигеназу та безпосередньо впливати на «простагландиновий каскад». Основним фармацевтичним аспектом тут є врахування селективності до ЦОГ-2: для купірування гострого запалення доцільно використовувати препарати з швидким початком дії, такі як диклофенак або декскетопрофен, тоді як для хронічних процесів пріоритет надається засобам з тривалим періодом напіввиведення та вищим профілем безпеки, зокрема мелоксикаму або целекоксибу.

На відміну від запального, ноцицептивний біль виникає внаслідок прямої активації больових рецепторів при механічному, термічному або хімічному подразненні, що часто спостерігається при травмах або у післяопераційний період. Критерії вибору препарату в даному випадку визначаються інтенсивністю болю згідно з рекомендаціями ВООЗ [67]. При слабкому болю препаратами вибору залишаються парацетамол та неселективні НПЗЗ, проте при

зростанні інтенсивності виникає необхідність у застосуванні комбінацій НПЗЗ з опіюїдними анальгетиками. Важливим фармацевтичним параметром при цьому є шлях введення та швидкість досягнення пікової концентрації діючої речовини в плазмі крові для забезпечення оперативного контролю симптомів.

Найбільш складним для корекції є нейропатичний біль, зумовлений первинним пошкодженням або дисфункцією соматосенсорної нервової системи, як у випадку діабетичної нейропатії чи постгерпетичної невралгії. Клінічний аналіз показує, що стандартні НПЗЗ та опіюїди часто виявляються малоефективними при такому «резистентному» болю, тому основу терапії мають становити ад'юванти, зокрема габапентиноїди (прегабалін, габапентин) та трициклічні антидепресанти. Фармацевтична опіка в цьому контексті полягає у роз'ясненні пацієнту специфіки дії цих засобів, необхідності тривалого прийому для досягнення ефекту та важливості поступового титрування дози з метою мінімізації побічних ефектів з боку центральної нервової системи. Такий інтегрований підхід дозволяє оптимізувати лікування та уникнути необґрунтованого призначення високих доз НПЗЗ, що знижує загальне токсичне навантаження на організм пацієнта [68].

## **РОЗДІЛ 4.**

### **ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА ТА АЛГОРИТМИ ВІДПУСКУ ПРЕПАРАТІВ У АПТЕЦІ**

#### **4.1. Протоколи фармацевта при наданні допомоги пацієнтам із больовим синдромом (ОТС-препарати)**

Протоколи фармацевта при наданні допомоги пацієнтам із больовим синдромом регламентують чіткий алгоритм дій під час відпуску безрецептурних (ОТС) лікарських засобів [69]. Основним завданням фахівця на цьому етапі є диференціація скарг пацієнта для виключення станів, що потребують негайного лікарського втручання, та вибір оптимальної молекули в межах відповідального самолікування. Відповідно до стандартів фармацевтичної опіки, першочерговим

є встановлення локалізації, тривалості та характеру болю, що дозволяє рекомендувати найбільш безпечний анальгетик, мінімізуючи ризики для здоров'я [70].

Базовим критерієм вибору безрецептурного засобу виступає його профіль безпеки. Парацетамол залишається препаратом першої лінії для пацієнтів із високим ризиком гастроінтестинальних ускладнень, оскільки він позбавлений прямої агресивної дії на слизову оболонку шлунка. Водночас при вираженому запальному компоненті передбачається застосування неселективних НПЗЗ, зокрема ібупрофену або напроксену, які мають доведену ефективність у середньотерапевтичних дозах. Важливим аспектом є обмеження терміну самостійного прийому анальгетиків до 3–5 днів, що дозволяє уникнути розвитку системних побічних ефектів, таких як нефротоксичність або підвищення артеріального тиску [70].

Окрему увагу в межах протоколів приділено раціональному комбінуванню ОТС-засобів. Використання фіксованих комбінацій, наприклад парацетамолу з ібупрофеном, забезпечує адекватний контроль болю при нижчій кумулятивній дозі кожного компонента. Фармацевтична опіка також включає надання рекомендацій щодо режиму прийому та попередження про неприпустимість дублювання препаратів однієї групи, що часто стає причиною випадкового передозування [70].

Таким чином, дотримання протоколів дозволяє трансформувати запит пацієнта у клінічно обґрунтовану схему лікування, що відповідає сучасним вимогам безпеки фармакотерапії.

#### **4.2. Скринінг «загрозливих симптомів» та розмежування відповідальності між фармацевтом і лікарем**

Скринінг «загрозливих симптомів» (симптоми «червоних прапорців») є критичним етапом фармацевтичної опіки, що дозволяє розмежувати компетенції фармацевта та лікаря в інтересах безпеки пацієнта. При зверненні з болем будь-

якої локалізації провізор має першочергово виявити ознаки, які вказують на потенційно небезпечні для життя стани, що виходять за межі відповідального самолікування [70]. До таких симптомів при болю у спині або суглобах належать раптова втрата ваги, оніміння кінцівок, порушення функцій тазових органів або підвищення температури тіла, що може свідчити про інфекційний чи неопластичний процес. У разі абдомінального болю «загрозливими» вважаються симптоми «гострого живота», блювання кров'ю або чорне забарвлення випорожнень, що є прямим протипоказанням до відпуску НПЗЗ та вимагає негайної госпіталізації [71].

Розмежування відповідальності ґрунтується на принципі, що фармацевт має право рекомендувати ОТС-засоби лише для короткочасного купірування слабкого або помірною болю відомого генезу (наприклад, періодичний біль у жінок, епізодичний головний біль напруги або посттравматичний біль легкого ступеня). Відповідальність фармацевта полягає у правильному відборі препарату, інформуванні про побічні ефекти та способі застосування. Проте, якщо біль є первинним, надзвичайно інтенсивним, триває понад два тижні або виникає на тлі хронічних серцево-судинних чи ниркових патологій, обов'язком фармацевта є перенаправлення пацієнта до лікаря для проведення повної діагностики та призначення специфічної терапії [70].

Такий підхід запобігає «маскуванню» серйозних патологій безконтрольним прийомом анальгетиків, що є поширеною причиною пізньої госпіталізації. Фармацевт виступає свого роду фільтром у системі охорони здоров'я, забезпечуючи надання допомоги при типових скаргах і водночас гарантуючи, що пацієнти зі складними або небезпечними станами потраплять до профільного спеціаліста. Раціональне розмежування відповідальності дозволяє мінімізувати ятрогенні ризики та забезпечити адекватність лікувального процесу відповідно до тяжкості стану хворого.

#### **4.3. Особливості консультування вразливих груп пацієнтів (діти, похилий вік, вагітні)**

Консультавання вразливих груп пацієнтів вимагає від фармацевта особливої уваги до фізіологічних аспектів фармакокінетики та фармакодинаміки, оскільки ризик розвитку системних побічних ефектів у цих категорій є значно вищим [69]. При наданні допомоги особам похилого віку пріоритетним критерієм вибору є оцінка функціонального стану нирок та печінки, а також аналіз міжлікарських взаємодій у зв'язку з високим рівнем поліпрагмазії. Для цієї групи пацієнтів рекомендовано уникати тривалого прийому неселективних НПЗЗ через загрозу шлунково-кишкових кровотеч та декомпенсації серцево-судинних захворювань [72]. Перевага надається препаратам із коротким періодом напіввиведення та місцевим лікарським формам (гелі, пластирі), що дозволяють мінімізувати системну токсичність.

У педіатричній практиці вибір анальгетиків суворо обмежений протоколами безпеки, де парацетамол та ібупрофен залишаються єдиними дозволеними ОТС-засобами для симптоматичного лікування болю та лихоманки [73]. Фармацевтична опіка в цьому сегменті фокусується на точному розрахунку дози залежно від маси тіла дитини, а не лише віку, та роз'ясненні батькам небезпеки застосування ацетилсаліцилової кислоти через ризик розвитку синдрому Рея. Крім того, провізор має наголошувати на дотриманні інтервалів між прийомами для запобігання випадковому передозуванню при використанні різних торгових назв з однією діючою речовиною.

Консультавання вагітних та жінок у період лактації базується на принципі максимальної обережності та оцінки потенційного впливу на плід [73]. Парацетамол вважається препаратом вибору протягом усього періоду вагітності за умови короткочасного застосування. Використання НПЗЗ, зокрема ібупрофену, є допустимим лише у другому триместрі, тоді як у третьому триместрі ці препарати протипоказані через ризик передчасного закриття артеріальної протоки у плода та можливі ускладнення під час пологів.

Фармацевт повинен орієнтувати таких пацієток на обов'язкове узгодження будь-якої анальгетичної терапії з лікарем, акцентуючи увагу на перевагах

немедикаментозних методів полегшення болю, де це можливо. Такий диференційований підхід забезпечує дотримання головного принципу медицини — не нашкодити, зважаючи на специфічний статус пацієнта.

#### **4.4. Клініко-фармацевтичні аспекти безпечного використання анальгетиків: запобігання побічним ефектам та взаємодія ліків**

Забезпечення високого профілю безпеки при застосуванні анальгетичних засобів є пріоритетним завданням фармацевтичної опіки, оскільки ця група препаратів найчастіше використовується пацієнтами в межах самолікування без належного медичного контролю. Основними чинниками виникнення помилок є дублювання діючих речовин (прийом декількох торгових марок, що містять однаковий НПЗЗ), перевищення максимальних добових доз та недотримання інтервалів між прийомами. Фармацевт має акцентувати увагу пацієнта на тому, що багато комбінованих засобів від застуди вже містять парацетамол або ібупрофен, тому одночасний прийом додаткових знеболювальних може призвести до гострого токсичного ураження печінки або нирок [74].

Важливою складовою безпеки є аналіз міжлікарських взаємодій, оскільки НПЗЗ суттєво впливають на ефект супутньої терапії. Зокрема, поєднання НПЗЗ з пероральними антикоагулянтами (варфарин) або антиагрегантами (аспірин у кардіодозах) різко підвищує ризик шлунково-кишкових кровотеч через синергічний вплив на систему гемостазу. Крім того, більшість НПЗЗ здатні знижувати ефективність антигіпертензивних засобів, особливо інгібіторів АПФ та діуретиків, що зумовлено затримкою натрію та води, а також звуженням ниркових судин. Пацієнтам із гіпертонією слід роз'яснювати необхідність посиленого контролю артеріального тиску під час курсу анальгетичної терапії [71].

Для запобігання помилкам фармацевт повинен використовувати методику «зворотного зв'язку», переконуючись, що пацієнт правильно зрозумів схему дозування. Окрему увагу слід приділяти взаємодії з алкоголем, який

багаторазово підсилює гепатотоксичність парацетамолу та агресивну дію НПЗЗ на слизову оболонку шлунка. Раціональне консультування, що включає перевірку супутніх захворювань та ліків, які вже приймає пацієнт, дозволяє мінімізувати ятрогенні ризики та забезпечити високий профіль безпеки лікування больового синдрому в умовах аптечного відпуску.

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що сучасні НПЗЗ реалізують свою активність не лише через пригнічення ЦОГ, а й через мультимодальні механізми. Доведено, що вплив на нейрохімічні процеси (зокрема модуляцію NMDA-рецепторів та гальмування вільнорадикального окиснення) відіграє ключову роль у формуванні центрального компонента анальгезії, що необхідно враховувати при виборі препарату для лікування хронічного болю.
2. Встановлено, що системна токсичність НПЗЗ детермінована їхньою селективністю: інгібування ЦОГ-1 зумовлює гастротоксичність, а блокада ЦОГ-2 підвищує кардіоваскулярний ризик. Для пацієнтів із серцево-судинною патологією препаратом вибору є напроксен, а при ризику гастропатій — коксиби у поєднанні з інгібіторами протонної помпи.
3. Аналіз сучасних підходів до терапії показав, що найбільш раціональним є використання ступеневої системи ВООЗ та комбінованих засобів. Це дозволяє досягти синергічного ефекту при менших дозах діючих речовин, що знижує загальне медикаментозне навантаження на організм пацієнта та зменшує ризик дозозалежних побічних ефектів.
4. Обґрунтовано, що ефективність фармацевтичної опіки при відпуску анальгетиків залежить від дотримання алгоритмів опитування пацієнта. Впровадження скринінгу «загрозливих симптомів» та диференційований підхід до консультування вразливих груп (дітей, вагітних, осіб похилого віку) є критично важливими для запобігання випадкам самолікування, які можуть призвести до тяжких ускладнень.

## ABSTRACT

Clinical and pharmacological characteristics and pharmaceutical care aspects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in pain management.

The master's thesis provides a comprehensive study of the molecular and neurochemical mechanisms of NSAIDs, focusing on both cyclooxygenase-dependent and non-receptor pathways, including the modulation of NMDA receptors and oxidative stress. The comparative analysis of selective and non-selective inhibitors reveals a distinct correlation between the drug's pharmacological profile and its systemic toxicity. It is established that while COX-2 inhibitors significantly reduce gastrointestinal risks, they necessitate caution due to potential cardiovascular imbalances. The research substantiates the necessity of implementing the WHO three-step pain ladder and combination therapy to achieve synergistic effects and minimize adverse drug reactions. A significant part of the work is dedicated to the development of pharmaceutical care algorithms. These include "red flag" symptom screening and specialized counseling protocols for vulnerable patient groups (geriatric, pediatric, and pregnant patients). The findings emphasize that an integrated approach, combining deep pharmacokinetic knowledge with standardized professional counseling, is essential for ensuring the safety and efficacy of NSAID therapy in modern pharmacy practice.

Keywords: NSAIDs, COX-2, pharmaceutical care, safety profile, NMDA receptors, analgesic therapy.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Клінічна фармація : підручник для студентів фармацевтичних факультетів / за ред. В. П. Черниха, І. А. Зупанця. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2019. 712 с.
2. Rang & Dale's Pharmacology / J. M. Ritter, R. J. Flower, G. Henderson et al. 10th ed. Edinburgh : Elsevier, 2023. 832 p.
3. Свінціцький А. С. Механізми терапевтичної ефективності та побічної дії нестероїдних протизапальних препаратів. *Практикуючий лікар*. 2012. № 4. С. 13–20.
4. Хайтович М. В. Раціональне застосування нестероїдних протизапальних засобів: фокус на безпеку. *Pain, Medicine & Palliative Care*. 2019. № 1 (6). С. 36–44.
5. Фармакологія : підручник для студ. вищ. навч. закл. / Г. В. Зайченко, М. В. Хайтович, Л. В. Яковлева та ін. ; за ред. Г. В. Зайченко. 2-ге вид. Вінниця : Нова Книга, 2024. 704 с.
6. Bindu S., Mazumder S., Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical Pharmacology*. 2020. Vol. 180. P. 114147.
7. Хронічний біль : настанова 00456. Настанови на засадах доказової медицини / за ред. DUODECIM Medical Publications, Державний експертний центр МОЗ України. Оновлено: 2023. URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3337> (дата звернення: 12.05.2026).
8. Busse J. W. et al. Management of acute and chronic pain: a clinical practice guideline. *British Journal of Anaesthesia*. 2023. Vol. 131, Iss. 2. P. 220–235.
9. Stovner L. J. et al. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *The Journal of Headache and Pain*. 2022. Vol. 23, Iss. 1. Art. 34.
10. Ferreira M. L. et al. Global, regional, and national burden of low back pain, 1990–2020: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Rheumatology*. 2023. Vol. 5, Iss. 6. P. e316–e329.

11. Sud'ina G. F., Pushkareva M. A., Shephard P. et al. Cyclooxygenase (COX) and 5-lipoxygenase (5-LOX) selectivity of COX inhibitors. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2008. Vol. 78 (2). P. 99–108.
12. Ранг Г. П., Ріттер Дж. М., Флавер Р. Дж., Хендерсон Г. Фармакологія за Рангом і Дейлом : підручник : у 2 т. Т. 1 / пер. з англ. 9-те вид. Київ : ВСВ «Медицина», 2023. 560 с.
13. Фармакологія : підручник для студ. мед. ф-тів / за ред. І. С. Чекмана. 4-те вид. Вінниця : Нова Книга, 2017. 784 с.
14. Stefanovic V. et al. The Kallikrein-Kinin System in Inflammation. *Pathology & Oncology Research*. 2018. Vol. 24. P. 11–22.
15. Basic & Clinical Pharmacology / ed. by B. G. Katzung, T. W. Vanderah. 15th ed. New York : McGraw Hill, 2021. 1264 p.
16. Чекман І. С., Горчакова Н. О., Казак Л. І. Фармакологія : підручник для студ. мед. ф-тів. 5-те вид. Вінниця : Нова Книга, 2022. 784 с.
17. Li Q. B., Chang L., Ye F. et al. Role of spinal cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in fentanyl-induced hyperalgesia in rats. *Br J Anaesth*. 2018. Vol. 120 (4). P. 827–835.
18. Segelcke D., Reichl S., Neuffer S. et al. The role of the spinal cyclooxygenase (COX) for incisional pain in rats at different developmental stages. *Eur J Pain*. 2020. Vol. 24 (2). P. 312–324.
19. Hamza M., Dionne R. A. Mechanisms of non-opioid analgesics beyond cyclooxygenase enzyme inhibition. *Curr Mol Pharmacol*. 2009. Vol. 2 (1). P. 1–14.
20. Опришко В. І. Нейрофармакологічний аналіз дії анальгетиків та клофеліну в умовах підвищеної судомної готовності мозку : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.07. Дніпропетровськ, 1996. 221 с.
21. Nijs J., Polli A., Willaert W. et al. Central sensitisation: another label or useful diagnosis? *Drug Ther Bull*. 2019. Vol. 57 (4). P. 60–63.
22. Ventura-Martinez R. et al. Antinociceptive Synergy Between Metamizole and Hesperidin in a Model of Visceral Pain in Mice. *Arch Med Res*. 2021. Vol. 52 (4). P. 389–396.

23. Cernak I., O'Connor C., Vink R. Inhibition of cyclooxygenase 2 by nimesulide improves cognitive outcome more than motor outcome following diffuse traumatic brain injury in rats. *Exp Brain Res*. 2002. Vol. 147 (2). P. 193–199.
24. Yu Y., Jiang J. COX-2/PGE2 axis regulates hippocampal BDNF/TrkB signaling via EP2 receptor after prolonged seizures. *Epilepsia Open*. 2020. Vol. 5 (3). P. 418–431.
25. Somia S., Muhammad F. N. Role of Cyclooxygenase-2 Inhibitors in Animal Models of Epilepsy: A Systematic Review. *Journal of Basic & Clinical Physiology and Pharmacology*. 2021. Vol. 32, Iss. 5. P. 895–902.
26. Meyer P. F., Tremblay-Mercier J., Leoutsakos J. S. et al. INTREPAD: A randomized trial of naproxen to slow progress of presymptomatic Alzheimer disease. *Neurology*. 2019. Vol. 92, Iss. 18. P. e2070–e2080.
27. Meller S. T., Gebhart G. F. Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain*. 1993. Vol. 52 (2). P. 127–136.
28. Steinhoff M. S. et al. Tachykinins and their receptors: contributions to physiological control and the mechanisms of disease. *Physiol Rev*. 2014. Vol. 94 (1). P. 265–301.
29. Seybold V. S. The role of peptides in central nociception. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2009. Vol. 194. P. 451–491.
30. Edwards S. R. et al. Glutamate and kynurenate in the rat central nervous system following treatments with tail ischaemia or diclofenac. *J. Pharm. Pharmacol*. 2000. Vol. 52. P. 59–66.
31. Sotgiu M. L. et al. Central effect of ketorolac involving NMDA receptors activity. *Brain Res*. 1998. Vol. 813, №1. P. 223–226.
32. Garthwaite J. Concepts of neural nitric oxide-mediated transmission. *Eur J Neurosci*. 2008. Vol. 27 (11). P. 2783–2802.
33. Aarts M. et al. Treatment of ischemic brain damage by perturbing NMDA receptor-PSD-95 protein interactions. *Science*. 2002. Vol. 298 (5594). P. 846–850.
34. Liy P. M. et al. Nitric oxide modulation in neuroinflammation and the role of mesenchymal stem cells. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021. Vol. 246 (22). P. 2399–2406.

35. Berg J., Fellier H., Christoph T. et al. The analgesic NSAID lornoxicam inhibits cyclooxygenase (COX) 1/2, inducible nitric oxid synthase (INOS), and the formation of interleukin (IL)-6 in vitro. *Inflamm Res*. 1999. Vol. 48 (7). P. 369–379.
36. Schwieler L. et al. Prostaglandin-mediated control of rat brain kynurenic acid synthesis--opposite actions by COX-1 and COX-2 isoforms. *J Neural Transm (Vienna)*. 2005. Vol. 112 (7). P. 863–872.
37. **Katzung B. G.** Basic & Clinical Pharmacology (14th ed.). McGraw-Hill Education, 2018.
38. **Фармакологія** : підручник для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. / І. С. Чекман, В. М. Бобирьов, В. Й. Кресюн [та ін.]. — 5-те вид. — Вінниця : Нова Книга, 2020. — 784 с. — ISBN 978-966-382-823-7.
39. **Stacy Z. A., Dobesh P. P., Trujillo T. C.** Cardiovascular risks of cyclooxygenase inhibition. *Pharmacotherapy*. 2006. Vol. 26, Iss. 7. P. 919–938. DOI: 10.1592/phco.26.7.919.
40. **Giannopoulos S., et al.** Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Overview of Cardiovascular and Gastrointestinal Toxicities. *Diseases*. 2023. 11(2), 79. DOI: 10.3390/diseases11020079.
41. **Piirainen A.** Non-steroidal anti-inflammatory drugs in postoperative pain management: Studies on analgesic efficacy, pharmacokinetics and renal safety : Dissertation. Kuopio : University of Eastern Finland, 2021. 132 p.
42. **Катеренчук І. П.** Побічні ефекти нестероїдних протизапальних засобів та їх оптимальний вибір у практиці сімейного лікаря. *Сімейна медицина*. 2010. № 1. С. 19–28.
43. **Saad J., Mathew D.** Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Toxicity. [Updated 2025 Sep 15]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526006/>
44. **Кашуба О. В.** Побічні реакції, спричинені нестероїдними протизапальними препаратами: сучасний стан проблеми в Україні. *Український медичний часопис*. 2009. № 5. С. 80–84.

45. **Свінціцький А. С., Катеренчук І. П., Ярмола Т. І.** НПЗЗ-гастропатії: минуле, сьогодні і майбутнє. *Сучасні медичні технології*. 2010. № 2. С. 95–100.
46. **Lanas A., et al.** Assessment of the risk of upper and lower gastrointestinal toxicity associated with NSAID use. *Evidence-Based Medicine*. 2011.
47. **Sostres C., et al.** Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on lower gastrointestinal tract. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2012.
48. **Bindu S., Mazumder S., Bandyopadhyay U.** Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical Pharmacology*. 2020. Vol. 180. P. 114147. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114147.
49. **Bjarnason M., et al.** NSAIDs-induced gastrointestinal toxicity: mechanisms and strategies. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2022. Vol. 7, Issue 4. P. 366–382.
50. **Sandoval-Acuna C., et al.** Inhibition of mitochondrial complex I by various non-steroidal anti-inflammatory drugs and its protection by quercetin via a coenzyme Q-like action. *Chem. Biol. Interact.* 2012. Vol. 199, Iss. 1. P. 18–28.
51. **Murphy M. P.** How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem. J.* 2009. Vol. 417, Iss. 1. P. 1–13.
52. **Mazumder S., et al.** Selective scavenging of intra-mitochondrial superoxide corrects diclofenac-induced mitochondrial dysfunction and gastric injury. *Free Radic. Biol. Med.* 2016. Vol. 92. P. 33–51.
53. **Mazumder S., et al.** Indomethacin impairs mitochondrial dynamics by activating the PKCzeta-p38-DRP1 pathway and inducing apoptosis in gastric cancer and normal mucosal cells. *J. Biol. Chem.* 2019. Vol. 294, Iss. 20. P. 8238–8258.
54. **Гудивок Я. С., Купновицька І. Г., Голубєв М. Г.** Нестероїдні протизапальні препарати: гепатотоксичність та гепатопротекція. *Ліки*. 2004. № 3/4. С. 28–34.
55. **Snowden S., Nelson R.** The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in hypertensive patients. *Cardiol. Rev.* 2011. Vol. 19. P. 184–191.

56. **Visseren F., et al.** 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021. Vol. 42, Issue 34. P. 3227–3337. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
57. **Bannuru R. R., et al.** OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019. Vol. 27, Issue 11. P. 1578–1589.
58. **Внутрішня медицина.** Підручник, заснований на принципах доказової медицини / ред. А. Сєк, М. Бартла та ін. К. : Практична медицина, 2022. 1632 с. URL: <https://empendium.com/ua/manual>.
59. **Bahadur S., Keshri L., Pathak K.** Adverse drug reactions and safety considerations of NSAIDs: clinical analysis. *Curr. Drug Saf.* 2011.
60. **The selection and use of essential medicines.** Report of the WHO Expert Committee, 2021. Geneva : World Health Organization, 2021. (WHO Technical Report Series, No. 1035).
61. **Anekar A. A., Cascella M.** WHO Analgesic Ladder. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537174/>
62. **WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents.** Geneva : World Health Organization, 2018. 156 p.
63. **Chronic pain management in adults: opioid prescribing.** NICE Guideline [NG193]. London : National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2021.
64. **Abushanab D., Al-Badriyeh D.** Efficacy and Safety of Ibuprofen Plus Paracetamol in a Fixed-Dose Combination for Acute Postoperative Pain in Adults: Meta-Analysis and a Trial Sequential Analysis. *CNS Drugs*. 2021. Vol. 35, Issue 1. P. 105–120.
65. **Pergolizzi J. V., et al.** Multimodal Analgesia: A Review of Its Role in Pain Management. *Pain and Therapy*. 2022. Vol. 11, Issue 2. P. 445–461. DOI: 10.1007/s40122-022-00371-x.

66. **Raja S. N., et al.** The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020. Vol. 161, Issue 9. P. 1976–1982.
67. **Головач І. Ю.** Кардіоваскулярна безпека як важливий критерій вибору нестероїдних протизапальних препаратів. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2017. № 6 (92). С. 68–74.
68. **Bates D., et al.** A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain. *Pain Medicine*. 2023. Vol. 24, Issue S1. P. S2–S20. DOI: 10.1093/pm/pnad045.
69. **Про затвердження протоколів фармацевта** : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05.01.2022 № 7. URL: <https://moz.gov.ua/uk/nkaz-moz-vid-05012022-7-pro-zatverdzhennja-protokoliv-farmacevta>
70. **Фармацевтична опіка** : практичний посібник / І. А. Зупанець та ін. ; за ред. І. А. Зупанця, В. П. Черниха. 4-те вид., випр. і допов. Київ : Фармацевт Практик, 2016. 208 с.
71. **Клінічна фармація** : підручник для студентів фармацевтичних факультетів / за ред. В. П. Черниха, І. А. Зупанця. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2019. 712 с.
72. **2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel.** American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2023. Vol. 71, Issue 7. P. 2052–2081. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgs.18372>.
73. **WHO Model Formulary for Children.** World Health Organization, 2010. 528 p. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44302>
74. **Agrawal S., Khazaeni B.** Acetaminophen Toxicity. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441917>

75.