

Л.В. Деримедвідь,  
В.П. Верейтинова

Національний фармацевтичний  
університет, м. Харків

# КОМБІНОВАНІ НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЗАСОБИ ІЗ СЕРРАТІОПЕПТИДАЗОЮ У ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

## Резюме

Оглядова стаття присвячена патогенетичному обґрунтуванню доцільності одночасного застосування нестероїдних протизапальних засобів і серратіопептидази. Запальний процес — це універсальна реакція організму на дію пошкоджуючих чинників екзогенного та ендогенного походження. У багатьох випадках запалення відіграє захисну роль, сприяє обмеженню вогнища пошкодження і знищенню інфекційного агента. Але при генералізованих формах такий процес може призводити до значного пошкодження органів і тканин із порушенням їх функції.

## Ключові слова

Запалення, нестероїдні протизапальні препарати, серратіопептидаза.

Запальний процес — це універсальна реакція організму на дію пошкоджуючих чинників екзогенного та ендогенного походження [3, 14]. У багатьох випадках запалення відіграє захисну роль, сприяє обмеженню вогнища запалення і локалізації, знешкодженню, елімінації з організму патогенного чинника. Але при генералізованих формах такий процес може призводити до значного пошкодження органів і тканин із порушенням їх функції [3, 8].

Незалежно від локалізації запального процесу і його походження, в зоні гострого запалення завжди виникає стандартний комплекс судинних і тканинних змін. Реакція з боку тканин на дію пошкоджуючого чинника носить фазний характер і проявляється альтерацією, ексудацією і проліферацією [3, 8, 14]. Одночасно з тканинними розладами при запаленні виникає комплекс судинних змін у вигляді короткочасного спазму, артеріальної, венозної гіперемії і стазу [3].

Підвищення проникності судин при гострому запаленні розвивається відразу після дії пошкоджуючого чинника і є основною причиною ексудації і розвитку запального набряку. Ексудації сприяють підвищення тиску в судинах у результаті застою, активація процесів вільнорадикального окиснення, накопичення в тканинах продуктів розпаду і порушеного обміну речовин. Затримці рідини в тканинах також сприяє порушення відтоку лімфи, що розвивається при запаленні. Накопичення у вогнищі ураження продуктів порушеного обміну призводить до ацидозу,

© Л.В. Деримедвідь, В.П. Верейтинова

збільшення осмотичного тиску, виділення субстанції Р, унаслідок чого з'являється біль [8].

У механізмі виникнення початкових порушень кровообігу і проникності судин поряд із безпосередньою дією запальних подразників на судини беруть участь також медіатори запалення [3, 8]. Вони поділяються на гуморальні (утворюються в рідких середовищах — кініни, похідні комплементу і чинники зсідання крові) та клітинні (вазоактивні аміни, ейкозаноїди, цитокіни, лімфокіни, активні форми кисню, чинник некрозу пухлин тощо). Медіатори запалення спричиняють порушення мікроциркуляції, тонуусу судин, еміграцію лейкоцитів, активують ноцицептивну систему [14].

Через 4–6 годин від початку запалення спостерігається збільшення рівня так званих реактантів гострої фази запалення (РГФЗ) — С-реактивного білка, інтерлейкіну-1 (ІЛ-1),  $\alpha_1$ -глікопротеїду, Т-кініногену, пептидогліканів, трансферину та ін. РГФЗ сприяють залученню до запального процесу майже усіх систем організму (нервової, імунної, ендокринної) та поєднують місцеві і загальні реакції при запаленні [17].

За альтерацією швидко розвивається ексудативна фаза запалення. Початковий рефлексорний спазм мікросудин під дією біологічно активних речовин, що накопичилися у вогнищі запалення, швидко змінюється розширенням капілярів. Процес розширення судин багато в чому залежить від активності гіалуронідази, що утворюється у великих кількостях у зоні запалення. При порівняно невеликому збільшенні проник-

ності в ексудат можуть вийти тільки низькодисперсні альбуміни, в міру подальшого підвищення — глобуліни і, нарешті, фібриноген. Залежно від якісного складу розрізняють серозний, фібринозний, гнійний, гнильний, геморагічний, змішані види ексудату [3, 8, 17].

Проліферація розвивається з самого початку запалення поряд з явищами альтерації та ексудації, але стає переважаючою в більш пізній період процесу, в міру стихання ексудативно-інфільтративних явищ [3]. Спочатку вона більшою мірою виражена на периферії вогнища. Однією з умов прогресування проліферації є ефективність очищення вогнища запалення від пошкоджуючого агента, мікроорганізмів, продуктів альтерації тканин, загинувших лейкоцитів (ранове очищення). Провідна роль у цьому відводиться макрофагам. Репаративні процеси починаються з виходу із судин фібриногену та випадіння ниток фібрину, який утворює своєрідний каркас для наступного клітинного розмноження фіброblastів та їхньої міграції. Фіброblastи, що перебувають у фазі розмноження, виробляють основний компонент міжклітинної речовини сполучної тканини — кислоти мукополісахариди. Паралельно з цим іде і неогенез, утворюється молода грануляційна тканина [3, 8, 14].

Раціональна фармакотерапія запальних захворювань включає в себе застосування протизапальних засобів, різних за механізмом дії [3, 7].

Насамперед це нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) [3]. За частотою клінічного застосування НПЗЗ поступаються лише антибактеріальним лікарським засобам. За даними ВОЗ, близько 20% населення в усьому світі приймають НПЗЗ.

Механізм дії НПЗЗ був відкритий групою вчених (J. Vane, J. Smith, A. Willis) у 1992 р., за що їм було присуджено Нобелівську премію. Він полягає в невивірковому або ж вивірковому пригніченні ферменту циклооксигенази (ЦОГ), що гальмує утворення простагландинів ( $E_1$ ,  $I_2$ ,  $F_2\alpha$ ), тромбоксану, в результаті чого зменшується інтенсивність запалення, болю, лихоманки [3, 10, 16, 22].

На сьогодні відомо про існування 2 ізоформ ЦОГ: ЦОГ-1 (конституціональна), ЦОГ-2 (регульована). ЦОГ-1 спостерігається практично у всіх органах і тканинах, включаючи травний тракт (ШКТ), бронхи, нирки і тромбоцити. Вона регулює синтез гомеостатичних і цитопротекторних простагландинів (ПГ) у слизовій шлунково-кишкового тракту, бронхах, ендотелії судин, тромбоцитах, каналцях нирок [3, 19, 21].

ЦОГ-2 переважає в мозку, кістковій тканині, репродуктивних органах, юктагломерулярному апараті нирок, моноцитах і макрофагах. ЦОГ-2 в нормі виявляється в незначних кількостях, але експресія цього ізоферменту різко зростає у вогнищах запалення. Медіатори запалення (чинник

некрозу пухлини, інтерлейкін-1 тощо) можуть збільшувати рівень ЦОГ-2 в десятки разів [14].

Згідно із сучасними уявленнями, вважається, що саме ЦОГ-2 бере участь у синтезі «прозапальних» простагландинів, підсилює активність медіаторів запалення, таких як гістамін, серотонін, брадікінін [16]. Однак останнім часом погляд на «фізіологічну» роль ЦОГ-1 і «патологічну» роль ЦОГ-2 переглядається.

Щодо існування ЦОГ-3 (у тварин локалізована в ЦНС, сприяє виникненню болю та лихоманки, але не впливає на запальний каскад) вже багато років у наукових колах ведеться дискусія, а деякі дослідники вважають ЦОГ-3 варіантом ЦОГ-1, називаючи її ЦОГ-1b або COX 1v [26].

Протизапальний ефект НПЗЗ переважно пов'язаний із впливом на ексудативну та проліферативну фазу запалення, менш виразний — на процес проліферації, а на процес альтерації вони майже не впливають [19].

Між антиальтеративною та антипроліферативною активностями класичних НПЗЗ існує зворотня симбатна залежність — чим більше виражені антиальтеративні властивості, тим менше виражені антипроліферативні. Це зумовлено здатністю НПЗЗ пригнічувати утворення колагену, що позитивно відбивається в разі проліферативних змін і негативно — при альтеративних [5, 18].

Блокуючи утворення ПГ, препарати зменшують проникність судинної стінки і проникнення в тканини плазмових чинників [3, 9, 14]. При цьому знижується активність гуанілатциклази та рівень цГМФ, пригнічується поділ фіброblastів, синтез колагену, мукополісахаридів, утворення сполучної тканини. Антипроліферативна дія НПЗЗ частково зумовлена і гальмуванням активності серотоніну й брадікініну, які стимулюють поділ фіброblastів. Деструктивні процеси в хрящовій і кістковій тканині більшість НПЗЗ, на жаль, не гальмують. До того ж на тлі застосування класичних НПЗЗ знижується синтез протеїнів, необхідних для регенерації хрящової і кісткової тканин [3, 11, 14, 24].

Антигіалуронідазна активність НПЗЗ також сприяє зменшенню проникності (проти набрякочувий ефект) судин і клітинних мембран у вогнищі запалення [3, 7, 14].

Нестероїдні протизапальні засоби зменшують енергозабезпечення запальної реакції, пригнічують окисне фосфорилування, що порушує синтез глікозаміногліканів і гальмує процеси проліферації. НПЗЗ застосовують при запаленні м'яких тканин, опорно-рухового апарату, при лікуванні ревматичних, серцево-судинних, нервових захворювань, при травмах, у післяопераційний період, для симптоматичної терапії больового синдрому різного генезу, при гіпертермії [3, 7, 11, 12, 24].

При цьому ЦОГ-1-селективність підвищує ймовірність розвитку НПЗЗ-гастропатій, хондродеструктивні процеси і спричиняє ниркову токсичність, а ЦОГ-2-селективні препарати підвищують ризик серцево-судинних побічних ефектів [23, 29-31].

Крім того, інгібітори ЦОГ-2, подібно до інших НПЗЗ, дещо підвищують артеріальний тиск [31].

Водночас слід враховувати і те, що зменшення активності ЦОГ не призводить автоматично до розвитку протизапальної дії. Так, ненаркотичний анальгетик парацетамол пригнічує активність ЦОГ-1 і ЦОГ-2. У результаті блокуються реакції арахідонового каскаду синтезу ейкозаноїдів і порушується утворення простагландинів ПГЕ<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, їх ендоперекісей [16, 18].

Парацетамол був синтезований Morse M. у 1873 р. і випробуваний як жарознижувальний засіб Hinsberg O. і Treupel G. у 1894 р., увійшов у клінічну практику в 1950 р. Парацетамол чинить безпечну дію, підвищує поріг збудливості больових центрів таламуса. Одночасно знижує активність центру терморегуляції гіпоталамуса, підсилює тепловіддачу. Він ефективний при больовому синдромі слабкої та середньої інтенсивності, лихоманці інфекційного генезу. Але препарат не має антиагрегантного ефекту, притаманного більшості інгібіторів ЦОГ, та позбавлений протизапальної дії. Це зумовлено його інактивацією у вогнищі запалення активними формами кисню та клітинними пероксидазами. Таким чином, у зоні запалення циклооксигеназа не потрапляє під дію парацетамолу й адекватний протизапальний ефект не розвивається [12].

Парацетамол у більшості країн Західної Європи та США є препаратом «першої лінії», який використовується в амбулаторній практиці як швидкий та ефективний знеболювальний засіб [8].

Згідно з рекомендаціями Європейської (EULAR) та Американської (ACR) асоціацій ревматологів, парацетамол є препаратом «першої лінії» для купірування болю при остеоартриті (ОА).

Особливий інтерес викликає можливість використання комбінації парацетамолу та НПЗП при лікуванні хронічного болю. Одночасне застосування двох анальгетиків із різним механізмом дії не тільки дозволяє підвищити ефективність терапії, але й знизити дозу НПЗП. Це принциповий момент, який здатний позитивно вплинути на переносимість останніх, оскільки між ризиком розвитку серйозних побічних ефектів (насамперед з боку шлунково-кишкового тракту) і дозою НПЗП є пряма залежність [8]. Парацетамол практично не має гастротоксичних ускладнень, не викликає кардіотоксичних уражень. Гепатотоксичні ускладнення при використанні парацетамолу мають дозозалежний характер (при використанні парацетамолу в дозі більше за 10 г у дорослих і більше за

140 мг/кг у дітей) і зумовлені виснаженням пулу глутатіону в печінці. Тож при дотриманні дозового режиму та врахуванні протипоказань парацетамол є безпечним знеболювальним препаратом.

При виборі НПЗЗ, окрім селективності, слід враховувати ще багато інших параметрів. Зокрема, не тільки в якій лікарській формі ми будемо його використовувати, але й у вигляді якої солі.

Так, диклофенак (був створений у 1966 році), який свого часу називали «золотим стандартом НПЗЗ» [2, 5, 13], застосовують у вигляді двох солей — натрієвої та калієвої.

Додавання іонів калію дозволило забезпечити швидке вивільнення та адсорбцію препарату зі шлунково-кишкового тракту. Вже через 10 хв після приймання він виявляється в крові, максимальна його концентрація в плазмі крові досягається через 20-40 хв; період напіввиведення становить 1-2 год, а тривалість дії — 6 год. Істотних відмінностей біодоступності диклофенаку калію залежно від дози, що вводиться, не відзначено, а швидке досягнення максимальної концентрації в крові спостерігалось навіть при застосуванні малих доз препарату. Дослідженнями встановлено, що при однаковій ефективності анальгетичної, протизапальної і жарознижувальної дії пероральна форма диклофенаку калію діє так само швидко, як і внутрішньом'язова ін'єкція диклофенаку натрію [4].

З огляду на те, що диклофенак калію дуже швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, він є досить ефективним і швидким засобом при лікуванні гострих больових і запальних станів, при яких швидкий початковий ефект найбільш важливий. Відсутність ризику кумуляції і розвитку токсичного ефекту пов'язано з відсутністю акумуляції й ентеропечінкової рециркуляції [4].

Однак застосування НПЗЗ не дозволяє повною мірою вплинути на всі фази запалення [3, 19, 19]. Підсилити протизапальні властивості НПЗЗ можна шляхом використання препаратів із протизапальною дією з інших фармакологічних груп. В основі дії багатьох комбінацій лежить явище потенційованого синергізму [8, 19].

Головний принцип застосування комбінованих препаратів: одночасний вплив на різні ланки патогенезу захворювання, можливість використання доз меншого порядку, ніж при застосуванні монопрепаратів, що забезпечує високу ефективність і мінімізацію ризиків виникнення побічних реакцій.

Одним із варіантів потенціювання протизапальних властивостей НПЗЗ є їх поєднання з протеолітичними ферментами [15, 17]. У лікуванні запальних процесів широко застосовують протеолітичні ферментні препарати — пепсин, трипсин, хімотрипсин. Вони найбільш ефективно очищують поверхню рани і таким чином прискорюють

загоєння ран і їх грануляцію. Загальновідомо, що протеоліз (процес розкладання білкових структур за участю ферментів — протеаз) позитивно впливає на зону запалення, швидкість загоєння ран, агрегаційні властивості крові, а також чинить помірну місцеву імуностимулюючу дію. Під дією ферментів рубцювання тканин проходить м'яко, і рубці виходять більш еластичними. Ці ферменти сприяють руйнуванню некротизованих тканин (не пошкоджуючи при цьому здорові тканини), гною, фібрину і здатні посилювати ефективність антибактеріальних препаратів. Основними властивостями протеолітичних ферментів є [17]:

- некролітична та фібринолітична дія;
- протизапальна та протинабрякова дія;
- імуностимулююча дія;
- регуляція репаративних процесів та мікроциркуляції.

Одним із найбільш активних протеолітичних ферментів, що застосовують у медичній практиці, є серратіопептидаза (serratiopeptidase). У природі серратіопептидаза (синонім — серрапептаза, серрапептидаза) утворюється в кишківнику тутового шовкопряда й використовується ним для розчинення кокона.

У медичній практиці використовують серратіопептидазу непатогенної кишкової бактерії (*Serratia E15*). Серратіопептидаза має виражений протеолітичний, протинабряковий, протизапальний ефекти. Її особливістю є те, що вона утворює комплекс з  $\alpha_2$ -макроглобуліном у співвідношенні 1:1, що призводить до маскування антигенності ферменту без втрати його фармакологічної активності. Саме ця форма забезпечує виведення ферменту з крові системою мононуклеарних фагоцитів у вогнище запалення [15].

На відміну від традиційних антифлогістиків, протизапальний ефект серратіопептидази пов'язаний із розщепленням медіаторів запалення: С-реактивного білка, простагландинів, гаптоглобіну, лізоциму, брадикініну, серотоніну, гістаміну тощо. Завдяки розщепленню останніх серратіопептидаза зменшує ділятацію капілярів та їх проникність, що зумовлює її протинабряковий ефект [3, 15]. Ферментативна активність серратіопептидази в 10 разів вища, ніж у  $\alpha$ -хімотрипсину, який також застосовують у комплексній терапії запальних процесів [15, 17].

Також важливою складовою дії серратіопептидази є оптимізація перебігу репаративних процесів.

Механізм фібринолітичної дії серратіопептидази пов'язаний із блокуванням інгібіторів плазміну. Вона підсилює лізис токсичних продуктів і некротизованих тканин, знижує інфільтрацію інтерстицію плазматичними клітинами, гідролізує фібрин, перешкоджаючи утворенню спайок,

покрощує мікроциркуляцію у вогнищі запалення, завдяки чому поліпшується біодоступність антибіотиків, фторхінолонів, нестероїдних протизапальних засобів [15].

Таким чином, застосовуючи принципи синергізму, можна розробити комбінації ліків із запрограмованими властивостями.

Представником комбінованих НПЗЗ, що містять диклофенак калію, парацетамол та серратіопептидазу, є препарат Фламідез виробництва Organosyn Life Sciences. Препарат містить парацетамолу 500 мг, диклофенаку калію 50 мг; серратіопептидази у вигляді гранул із кишковорозчинним покриттям, які містять 15 мг серратіопептидази, що еквівалентно ферментній активності 30 000 ОД.

Вони є синергістами і при спільному застосуванні доповнюють і підсилюють дію один одного. Показанням до застосування Фламідезу є поопераційні та посттравматичні больові синдроми, які супроводжуються запаленням; біль у м'язах і кістках; ревматоїдний артрит, остеоартроз; запальні процеси, які супроводжуються болем при гінекологічних захворюваннях; запалення при синуситах; біль після видалення зуба; як допоміжний засіб при інфекційно-запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються вираженим болем і запаленням. Максимальний знеболювальний ефект спостерігається через 30 хв — 2 год після приймання 1 таблетки й триває протягом 4-6 годин.

Препарат призначають дорослим внутрішньо, після їжі, запиваючи достатньою кількістю рідини (200 мл). При використанні препарату слід враховувати можливість взаємодії ліків. Так, заборонено одночасне застосування препарату Фламідез з іншими препаратами, що містять НПЗЗ. Ацетилсаліцилова кислота при одночасному застосуванні знижує плазмові концентрації диклофенаку калію [1].

Ризик розвитку гіперкаліємії збільшується при одночасному застосуванні препарату Фламідез і калійзберігаючих діуретиків.

Відзначається посилення фармакологічної дії коагулянтів при одночасному застосуванні із серратіопептидазою.

Зазвичай Фламідез переноситься добре. Досить рідко на тлі застосування Фламідезу виникають шлунково-кишкові розлади (нудота, блювання, анорексія, метеоризм, закрепи, діарея), гастропатія. Повний перелік побічних ефектів див. в інструкції застосування препарату Фламідез (інструкцію препарату Фламідез можна знайти на сайті: [www.organosyn.com.ua](http://www.organosyn.com.ua) або [www.moz.doc.ua](http://www.moz.doc.ua)).

Таким чином, застосування препарату Фламідез відповідає сучасним підходам до лікування больового та запального синдромів і дозволяє значно поліпшити стан хворих і модифікувати перебіг захворювання.



**Список використаної літератури**

1. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / Л.В. Деримедведь, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова, И.А. Зупанец, В.Н. Хоменко; под ред. проф. И.М. Перцева. — Х.: Мегаполис, 2001. — 784 с.
2. Викторов А.П. Побочное действие современных нестероидных противовоспалительных препаратов: проблемы остаются // Укр. мед. часопис. — 2003. — № 1(33). — С. 79-89.
3. Денисов Л.Н. Место диклофенака калия в терапии болевых синдромов // Російський медичний журнал. — 2009. — № 21. — С. 14-34.
4. Дзяк Г.В., Степанов Ю.М., Гриценко В.І. Сучасний погляд на гастропатії, викликані нестероїдними протизапальними препаратами. Целекоксиб і стан секреторної функції шлунка // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — № 1 (11). — С. 4-10.
5. Дроговоз С.М. Хронофармакологічні особливості дії вольтарену / С.М. Дроговоз, С.В. Дмитренко, А.Л. Штробля, Е.М. Вашкеба-Бітлер // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2015. — № 1 (42). — С. 30-36
6. Дядык А.И. Нестероидные противовоспалительные препараты и желудочно-кишечный тракт // Здоров'я України. — 2006. — Темат. номер «Гастроентерологія». — С. 18-20.
7. Зупанец І.А., Андреева Е.А. К характеристике гастротоксического действия нестероидных противовоспалительных средств — неселективных, селективных и специфических ингибиторов ЦОГ-2 (экспериментальное исследование) // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — № 2. — С. 39-43.
8. Каратеев А.Е. Простой анальгетик парацетамол // РМЖ. — 2010. — № 9. — С. 581.
9. Кленова Н.А. Биохимия патологических состояний: учебное пособие / Н.А. Кленова; Федеральное агентство по образованию. — Самара: Изд-во «Самарский университет», 2006. — 216 с.
10. Котова О.В. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов: соотношение эффективность/безопасность // Consilium medicum. — 2012. — № 1. — С. 79-82.
11. Насонов Е.Л. Специфические ингибиторы ЦОГ-2: решенные и нерешенные проблемы // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. — № 1. — С. 57-64.
12. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. // Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: Клин. рекомендации. — 2006. — Т. 14, № 3. — С. 1769-1777.
13. Насонова В.А. Диклофенак натрия (вольтарен): «золотой стандарт» среди неселективных противовоспалительных препаратов / В.А. Насонова // Consilium Provisorum. — 2004. — Т. 4, № 2. — С. 16-18.
14. Регада М.С., Бойчук Т.С., Бондаренко Ю.І., Регада М.М. Запалення — типовий патологічний процес. Вид. друге, доп. та перер. — Львів, 2013. — 148 с.
15. Сильное звено: сerratипептидаза против воспаления [Текст] // Фармацевт практик: науково-популярний та станово-побутовий журнал. — 2006. — № 4. — С. 23.
16. Стуров Н.В., Кузнецов В.И. Клинико-фармакологическая характеристика НПВС для врача общей практики // Земский Врач. — 2011. — № 1. — С. 11-14.
17. Хитров Н.К., Струкова С.М. Воспаление / Руководство для врачей; под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. Глава 3. Физиология и биохимия воспаления. — М.: Медицина, 1995. — С. 640.
18. Чичасова Н.М. Эффективность НПВП в клинической практике // Рус. мед. журнал. — 2006. — Т. 14, № 25. — С. 179-193.
19. Щокіна К.Г. Експериментальне обґрунтування раціонального вибору сучасних та перспективних препаратів з протизапальною дією. Автореф. дис. канд. фарм. наук. — 14.03.05 — фармакологія. — Харків, 2006. — 17 с.
20. Ягеньський А. Нестероїдні протизапальні препарати у хворих із серцевою недостатністю: сучасний стан проблеми // Ліки України. — 2005. — № 9. — С. 87-90.
21. Яременко О.Б., Федьков Д.Л. Раціональний підхід у виборі нестероїдних протизапальних препаратів для лікування хворих на остеоартроз // Укр. Мед. Часопис. — 2014. — Т. XI/XII, № 6 (104). — С. 61-65.
22. Яременко О.Б. Раціональне застосування НПВП з урахуванням гастроентерологічного та серцево-судинного ризику // Здоров'я України. — 2006. — № 8. — С. 37-38.
23. Argoff C.E. Recent developments in the treatment of osteoarthritis with NSAIDs // Curr. Med. Res. Opin. — 2011. — Vol. 27 (7). — P. 1315-27.
24. Bombardier C., Lanin L., Reicin A. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patient with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 1520-28.
25. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B., Varas-Lorenzo C. et al. Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project) // Drug Saf. — 2012. — Vol. 35 (12). — P. 1127-46.
26. Chandrasekharan N.V., Dai H., Roos K.L., Evanson N.K., Tomsik J., Elton T.S., Simmons D.L. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression // PNAS. — 2002. — Vol. 99 (21). — P. 13926-31.
27. Cheng Y., Austin S.C., Rocca B. et al. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2 // Science. — 2002. — Vol. 296. — P. 539-41.
28. Farkouh M.E., Kirshner H., Harrington R.A. et al. TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial // Lancet. — 2004. — Vol. 364 (9435). — P. 675-684.
29. Mastbergen S.C., Jansen N.W., Bijlsma J.W., Lafeber F.P. Differential direct effects of cyclo-oxygenase-1/2 inhibition on proteoglycan turnover of human osteoarthritic cartilage: an in vitro study // Arthritis Res. — 2006 (Ther.). — Vol. 8 (1). — P. R2.
30. Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. — 2013. — Vol. 22. — P. 559-70.

Надійшла до редакції 27.10.2016

**COMBINED NSAIDS WITH SERRATIPEPTIDASE IN PHARMACOTHERAPY OF INFLAMMATORY DISEASES**

**L.V. Derymedvid, V.P. Vereitinova**

**Abstract**

The review article is devoted to the pathogenetic substantiation for the simultaneous use of NSAIDs and Serratipectidase. The inflammatory process is a universal reaction to the damaging effects of exogenous and endogenous factors. In many cases, inflammation plays the protective role, helps to limit the site of damage and the destruction of the infectious agent. But in generalized forms, this process can lead to significant lesion of organs and tissues with the disorder of their functions.

**Keywords:** inflammation, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, serratipectidase.