

ПРОБЛЕМНІ СТАТТІ

УДК: 616-053.2+616.7+616-08

Рейтмаєр М.Й.

Проблемні питання щодо використання нестероїдних протизапальних лікарських засобів у дитячій ревматологічній практиці

Кафедра педіатрії (зав. каф. – д.м.н. А.Б.Волосянко) Івано-Франківського національного медичного університету

Резюме. Нестероїдні протизапальні лікарські засоби є однією з найважливіших фармакологічних груп, які знайшли своє найширше використання в дитячій ревматології. Володіючи дуже важливими для цієї галузі медицини протизапальними, анальгетичними і жарознижувачими властивостями, ці препарати перекривають майже весь спектр основних симптомів, характерних для захворювань ревматичної природи. В статті докладно описано механізм їхньої дії, показання до використання і відомі протипоказання. Проведено порівняльний аналіз нестероїдних протизапальних лікарських засобів, дозволених до використання в дитячій практиці в країнах Північної Америки і Європи. Показано основні розбіжності між селективними та неселективними блокаторами циклооксигенази, проаналізовано їхні переваги та недоліки. На основі сучасних даних показано найважливіші правила стосовно тривалого і безпечного використання препаратів цієї групи з акцентом на попередження їхньої побічної дії.

Ключові слова: дитячі хвороби, нестероїдні протизапальні лікарські засоби, ревматичні захворювання.

Резюме. Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства являются одной из важнейших фармакологических групп, которая нашла свое широкое применение в детской ревматологии. Обладают чрезвычайно важными в этой области медицины противовоспалительными, анальгетическими и жаропонижающими свойствами, эти препараты перекрывают почти весь спектр основных симптомов, характерных для заболеваний ревматической природы. В статье подробно описан механизм их действия, показания к использованию и известные противопоказания. Проведен сравнительный анализ нестероидных противовоспалительных средств, разрешенных к использованию в детской практике в странах Северной Америки и Европы. Показаны основные различия между селективными и неселективными блокаторами циклооксигеназы, проанализированы их преимущества и недостатки. На основе современных данных показаны важнейшие правила длительного и безопасного использования препаратов этой группы с акцентом на предупреждение их побочного влияния.

Ключевые слова: детские болезни, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, ревматические заболевания.

Упровадження в дитячу ревматологічну практику нових стратегій і технологій аж ніяк не применшило в ній унікального терапевтичного значення симптом-модифікуючих протиревматичних препаратів I групи – нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЛЗ), які по праву знайшли тут своє гідне місце і найширше застосування. До цього часу вони належать до числа найбільш важливих симптоматичних лікарських засобів при лікуванні ревматичних хвороб [3, 5, 8]. Це пояснюється унікальним поєднанням у них протизапальних, анальгетичних, жарознижувачих властивостей, які перекривають майже повний спектр основних симптомів, найбільш характерних для захворювань цієї природи. Такого цінного поєднання позитивних ефектів у ревматологічній практиці не спостерігається ні в одного з відомих тепер лікарських засобів. Винятковим з цього є хіба що глюкокортикоїди, проте через велику кількість небажаних, клінічно значимих побічних ефектів, їхнє використання в цій галузі медицини є суворо регламентованим, а, відтак, певною мірою, обмеженим.

Історія НПЗЛЗ має свою давню історію. Вона починається ще з часів Стародавнього Єгипту, пізніше – часів Гіппократа: саме тоді почали використовувати природні аналоги цих препаратів (кору верби, листя мирти, сік тополі). Близько 250 років тому англійський священник Edward Stone (1702-

1768) з успіхом застосував порошок кори верби та її екстракт для лікування болі в суглобах у майже 50 своїх прихожан [28]. Більше 100 років потому знадобилося німецькому хіміку фірми Bayer Ф. Хофману (1860 р.) для першого синтезу саліцилової кислоти і реєстрації офіційного патенту (1899 р.) на її виробництво і продажу. В подальшому, через велику кількість побічних ефектів при тривалому застосуванні аспірину, пошук нових препаратів цієї групи продовжився і у 1952 р. був синтезований фенілбутазон (бутадіон); у 1965 р. появилася індометацин; у 1971 р. – діклофенак, а в 1974 р. Американське агентство з контролю лікарських засобів та харчових продуктів (FDA) схвалило до практичного використання ібупрофен. На сьогоднішній день нараховується вже більше 70 найменувань препаратів цієї групи.

Основним механізмом дії НПЗЛЗ є блокування циклооксигеназного та ліпооксигеназного шляху перетворення поліненасичених жирних кислот в біологічно активні сполуки, головним чином, простагландини (ПГ), простаглініни (ПЦ) і тромбокساني (ТрА) [27]. Останні беруть активну участь у низці важливих захисних реакцій, серед яких слід відмітити стимуляцію запального процесу (ПГ-E2 та ПГ-I2) [8], підвищення чутливості больових рецепторів до брадикініну та гістаміну (ПГ та ПГ) [7]; центральну регуляцію температури тіла (ПГ-3); збереження структурної цілісності слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ПГ-1) та регуляцію судинного тонуусу і гемостазу [12].

Втім, повністю пояснити весь спектр терапевтичної дії НПЗЛЗ тільки описаними вище механізмами не можна [5]. В останні роки були розкриті нові можливості препаратів цієї групи. Це відбувається за рахунок:

- ✓ неспецифічного зниження синтезу брадикініну як прямо – через кінін-калікрейнову систему, так і опосередковано – через стабілізацію мікроциркуляторного русла;
- ✓ збільшення мембраностабілізуючого потенціалу клітин та її міросом через підвищення мікров'язкості оболонок. Це дозволяє зменшити позаклітинне вивільнення прозапальних гістаміну і серотоніну та внутрішньоклітинне виділення гідролаз;
- ✓ зменшення концентрації вільних радикалів у вогнищі запалення не тільки в результаті метаболізму арахідонової кислоти, але і шляхом гальмування перекисного окислення ліпідів;
- ✓ стримування продукції макроергічних фосфатів (насамперед АТФ) в процесах окисного та гліколітичного фосфорилування. Це призводить до недостатнього енергетичного забезпечення існуючого вогнища запалення;
- ✓ можливого сповільнення міграції моноцитів (активних продуцентів вільних радикалів).

Зазначені механізми дії НПЗЛЗ в цілому визначають їхні терапевтичні можливості. Вони блокують активність запального процесу будь-якого генезу, зменшують інтенсивність болі, знижують поріг чутливості центру терморегуляції до пірогенів, проявляють антиагрегантний, десенсибілізуючий і незначний цитостатичний ефекти, підвищуючи при цьому ризик розвитку низки несприятливих подій, насамперед, гастропатії і васкулярних дисфункцій.

У свою чергу, вираженість потрібних чи шкідливих ефектів НПЗЛЗ повністю залежить від їхнього хімічного походження і особливостей будови. Саме ці фактори визначають:

- ✓ селективність впливу на ізоформи ЦОГ. Вважається доведеним, що основна лікувальна дія НПЗЛЗ пов'язана з

блокуванням ЦОГ-2 і ЦОГ-3, а значна кількість побічних ефектів – з блокуванням ЦОГ-1. Співставлення властивостей препарату бути більшим антагоністом для ЦОГ-1 чи ЦОГ-2 є важливим індикатором його потенційної гастро-, нефро- і частково – гепатотоксичності (для прикладу: співвідношення ЦОГ-1 до ЦОГ-2 для індометацину становить 107, для диклофенаку – 2,2, мелоксікаму – 0,33);

✓ здатність впливати на конкретну фазу запального процесу. Слід зазначити, що на фазу альтерації НПЗЛЗ не впливають. Переважна більшість з них виразно зменшує тільки ексудативний компонент запалення і тільки окремі представники цієї групи (індометацин, диклофенак) незначно або помірно знижують інтенсивність проліферативних процесів;

✓ силу і тривалість зв'язування ЦОГ. За цими ознаками розрізняють НПЗЛЗ з вираженою (меклофенамова кислота, індометацин, диклофенак, меклофенамова кислота, напроксен, ібупрофен) і слабкою протизапальною активністю (метамізол, парацетамол, толметин, кеторолак, толметин) та НПЗЛЗ короткої – 2-8 годин (ібупрофен, кетопрофен, індометацин, диклофенак, толметин); середньої – 10-20 годин (напроксен) і тривалої дії (піроксікам);

✓ клінічну дисоціацію протизапального, анальгезуючого та антипіретичного ефекту одного і того ж препарату. Класичний приклад – метамізол (анальгін®): володіючи достатньо сильною знеболюючою дією, за силою протизапального ефекту він відноситься до слабких засобів. Навпаки, парацетамол, який також виявляється у мозкових структурах, є достатньо добрим антипіретиком, але має посередній анальгетичний і низький протизапальний ефекти;

✓ зниження агрегаційних властивостей тромбоцитів. За цією ознакою НПЗЛЗ розділяють на тих, які:

➤ швидко і зворотно блокують активність ЦОГ, а разом з цим і синтез ТрА (напроксен);

➤ повільно, але зворотно інгібують ЦОГ (індометацин, диклофенак);

➤ повільно, але не зворотно інгібують ЦОГ (ацетилсаліцилова кислота та інші саліцилати). Цей ефект утримується до двох діб, аж поки не поповниться кількість тромбоцитів з кісткового мозку, так як самі тромбоцити, будучи без'ядерними, самостійно не можуть синтезувати ТрА. У дитячій практиці це має менше значення, ніж для дорослих пацієнтів, але в окремих випадках (наприклад, оперативні невідкладні чи планові оперативні втручання, наявність супутньої патології) зазначені властивості цього препарату повинні прийматися до уваги.

На сьогодні НПЗЛЗ є препаратами першої лінії надання медичної допомоги дітям при ревматичних захворюваннях будь-якого генезу. Практичні лікарі широко використовують потрібні при цьому їхні протизапальні, анальгетичні та антипіретичні ефекти. Це дає можливість не тільки швидко покращити суб'єктивний і об'єктивний стан хворих, але і значною мірою використовувати НПЗЛЗ як своєрідний діагностичний тест. Широко відомо, що відсутність достатньо позитивної клінічної динаміки цих препаратів на артритичний синдром більше 6 тижнів є одним з критеріїв ювенільного хронічного артриту чи інших дифузних захворювань сполучної тканини (ДЗСТ). В той же час, нівелювання всіх ознак запального процесу в середніх та крупних суглобах протягом кількох днів дає вагомі підстави для диференціації цього стану з гострою ревматичною лихоманкою. Корисним для диференційної діагностики захворювань може бути і врахування слабкої позитивної динаміки від застосування НПЗЛЗ при артралгіях внаслідок гіпермобільності суглобів, фіброміалгіях, травматичному пошкодженні, станах, що супроводжуються підвищенням внутрішньокісткового тиску.

Вибіркове застосування того чи іншого НПЗЛЗ залишається, як правило, прерогативою медичного працівника. У різних країнах світу, в силу законодавчих, професійних,

Таблиця 1. Нестероїдні протизапальні лікарські засоби, дозволені Європейським та Американським Агентствами щодо використання в дитячій ревматології

Міжнародна непатентована назва препарату	
ЕМЕА	FDA
1. Діклофенак	
2. Етодолак	
3. Ібупрофен	1. Ібупрофен
4. Індометацин	2. Толметин
5. Кетопрофен	3. Напроксен
6. Мелоксікам	4. Мелоксікам
7. Піроксікам	5. Целекоксиб
8. Набутетон	
9. Німесулід	

ментальних, фінансових та інших причин, частота включення цих препаратів до терапевтичного комплексу лікування ревматичної патології є дуже варіабельною. На це вказують результати опитувань та результати прицільних досліджень, які проводились в різних країнах світу. Так, в педіатричній практиці США найбільшого поширення набули напроксен, ібупрофен, диклофенак та індометацин [24], в той час як на пострадянському просторі ця послідовність виглядає трохи інакше – диклофенак, ібупрофен, індометацин і напроксен [4].

Незважаючи на доволі об'ємний перелік сучасних НПЗЛЗ, авторитетними європейською та американською організаціями з контролю за якістю і безпекою медикаментів (ЕМЕА і FDA) для лікування дітей з ревматичною патологією допущена тільки незначна частина цих препаратів (табл. 1).

Навіть поверхневий огляд НПЗЛЗ, які офіційно зареєстровані в США [22] і Європі [11] для тривалого!!! використання в дитячій ревматології (інші препарати цієї групи можуть використовуватися в США при інших захворюваннях та синдромах [20]), дає підстави стверджувати, що практичне майбутнє цієї групи препаратів спрямоване виключно на їхню доведену безпеку і ефективність. Перший і вагомий крок до цього здійснила Американська колегія ревматологів та FDA США: в останні роки цими поважними установами з реєстру було вилучено цілу низку протизапальних препаратів. Такий висновок спровокував тиск наростаючої кількості повідомлень про велику кількість серйозних побічних реакцій деяких НПЗЛЗ. Наприклад, щодо застосування аспірину в педіатрії, то поштовою до такого рішення стала статистична інформація про те, що тільки попередні застереження про можливість розвитку синдрому Рея у дітей на тлі прийому цього препарату при гострих респіраторних вірусних інфекціях дало можливість скоротити кількість таких ускладнень з 555 випадків у 1982 р. до 2 – у 1997 р. [1].

Очевидно, найближчим часом відповідне скорочення переліку НПЗЛЗ, які можна застосовувати дітям, слід очікувати і в країнах Єврозоюзу. Найбільш серйозні дискусії з цього приводу ведуться стосовно використання в дитячій практиці німесуліду (до речі, в Північній Америці, Австралії, Скандинавії цей препарат не був допущений на фармацевтичний ринок взагалі, а в таких країнах Європи, як Фінляндія, Іспанія у 2002 р. та Ірландії у 2007 р., він був повністю вилучений з аптечних мереж). ЕМЕА двічі (у 2003 та 2007 рр.) розглядала повідомлення про тяжкі, часом смертельні, побічні реакції німесуліду, однак прийшла до висновку, що співвідношення користь/ризик у нього є поки що позитивним. Поряд з тим, регулюючим документом №/432604/2007) від 21 вересня 2007 р. ЕМЕА зобов'язало фірму-виробника Helsinn Healthcare підготувати нову інструкцію, яка б обмежила використання цього препарату тільки станами, які супроводжуються гострим болем, болем при остеоартриті і первинній дисменорей із загальною тривалістю лікування не більше 15 днів, внести заборону стосовно його використання при гіпертермічному синдромі і окремо вказати на

потенційно можливі прояви гепатотоксичності. В Україні реакція ЕМЕА знайшла своє повне відображення у Наказі МОЗ за № 52 2009 р. Трохи раніше, у червні 2007 р., цим же органом було накладено обмеження стосовно використання піроксікаму – через часті шкірні та гастродуоденальні побічні ефекти він більше не вважається препаратом вибору при невідкладних станах.

Курс на безпечність і ефективність НПЗЛЗ в педіатрії частково підтверджується і якісним складом репрезентованого переліку: 7 з них представляють собою неселективні інгібітори ЦОГ-1 і ЦОГ-2: диклофенак, ібупрофен, індометацин, піроксікам, напроксен, кетопрофен та толметин; чотири – селективні інгібітори ЦОГ-2: набуметон, етодолак, мелоксікам та німесулід; і тільки один – високоселективний інгібітор ЦОГ-2: целекоксиб. Причиною цього, очевидно, стали відсутність достатньо вагомих фактів на користь відчутної переваги селективних препаратів при їх використанні у дорослих хворих та ціла низка негативних наслідків, тісно пов'язаних з неочікувано важкими побічними реакціями деяких нових препаратів цього ряду (див. нижче), що потребує певного часу на їхню перевірку й аналіз.

Безумовно, найбільш вивченими та апробованими в дитячій практиці є неселективні НПЗЛЗ. Їхня ефективність і відносна безпечність застосування добре перевірена часом та цілою низкою прицільних наукових досліджень [6, 14, 15, 16, 18, 19], а представник цієї групи диклофенак до цього часу залишається «золотим» стандартом терапії і еталоном для порівняння низки показників всіх інших НПЗЛЗ наприклад, протизапального та аналгетичного ефекту [2] (табл. 2).

Тривалу історію свого використання мають також селективні НПЗЛЗ: уже згадуваний вище німесулід, а також мелоксікам, етодолак і набуметон. Їхньою перевагою є висока, порівнювана з диклофенаком, аналгетична та протизапальна дія і значно менша частота індукованих ними гастропатій [10, 17], а недоліком – поява принципово нових побічних ефектів, як то гепатотоксичність німесуліду та ризик ініціації кардіоваскулярної патології, яка, втім, реєструється частіше у дорослих пацієнтів [21]. У всякому разі, повідомлень про кардіотоксичність селективних НПЗЛЗ у дитячому віці немає [23].

Целекоксиб, високоселективний інгібітор ЦОГ-2, внесений до переліку засобів, які можуть бути використані для лікування дітей, хворих на ДЗСТ, у жовтні 2008 року. Його попередника – рофекоксиб, якого раніше, за висновком FDA, також можна було включати до терапевтичного комплексу у дітей, фірма-виробник Merck і Co у грудні 2004 році добровільно зняла з ринку через велику кількість фатальних серцево-судинних ускладнень у дорослих. Власне, великі надії на високу ефективність і безпечність коксибів виправдалися лише частково: їхній вплив на активність ревматичних захворювань був не вищим, ніж при застосуванні диклофенаку і напроксену, а повністю позбутися несприятливих реакцій зі сторони шлунково-кишкового тракту не вдалося як у дорослих [9, 25, 26], так і дітей, хворих на ЮХА [13]. Автори констатують тільки тенденцію до меншої кількості небажаних реакцій у групі, яка лікувалася целекоксибом. В той же час вітчизняні дослідження ефективності та безпечності Диклобрю® (аналога целекоксибу), проведені в нечисленній

групі хворих на ювенільний ревматоїдний артрит (10 осіб), відзначають як достатню добру ефективність, так і відмінну переносимість дітьми цього препарату [2].

Побічні реакції на НПЗЛЗ є досить різноманітні і можуть виникнути незалежно від способу їх введення. Їхніми характерними проявами є:

- ✓ диспепсичні розлади, ерозії та виразки шлунка і 12-палої кишки, рідко - кровотечі і перфорації шлунка;
- ✓ інтерстиціальний нефрит із каналцевим некрозом, зниження клубочкової фільтрації і діурезу, підвищення рівня креатиніну;
- ✓ електролітні розлади: гіпернатріємія, гіперкаліємія;
- ✓ підвищення артеріального тиску;
- ✓ бронхоспазм;
- ✓ жовтяниця, підвищення активності амінотрансфераз;
- ✓ пігментна фіксована еритема, коре- і скарлатиноподібні висипання, загострення псоріазу, псевдопорфірія, фотосенсибілізація, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла;
- ✓ головний біль, головокружіння, підвищена втомлюваність, транзиторне зниження слуху, дуже рідко - психоз, асептичний менінгіт;
- ✓ гіпохромна мікроцитратна анемія, гемолітична анемія, тромбоцитопенія;
- ✓ тератогенний ефект.

Слід зазначити, що побічні небажані ефекти НПЗЛЗ у дітей спостерігаються значно рідше, ніж у дорослих. Разом з тим, їх кількість можна знизити ще більше, дотримуючись наступних правил:

- ✓ перед призначенням НПЗЛЗ необхідно провести цілеспрямоване клініко-лабораторне дослідження з метою виявлення можливої супутньої патології, особливо шлунково-кишкового тракту, біліарної і сечовидільної систем;
 - ✓ підбір НПЗЛЗ здійснювати тільки в межах дозволеного вибору;
 - ✓ допускається індивідуальний підбір найбільш «ефективного» НПЗЛЗ;
 - ✓ призначати НПЗЛЗ можна без обов'язкового дотримання кратності його введення – тобто за «вимогою». В окремих випадках це дозволяє знизити добову дозу НПЗЛЗ, а разом з тим – і кількість побічних реакцій;
 - ✓ немає жодної необхідності комбінувати два і більше препаратів, а обраний препарат застосовувати рівно стільки, скільки цього вимагають клінічні обставини;
 - ✓ застосування медикаментів інших фармакологічних груп вимагає оцінки їх можливої взаємодії з НПЗЛЗ. Наприклад, неселективні інгібітори ЦОГ не можна поєднувати з низкою антибіотиків: аміноглікозидами, бета-лактамазами, фторхінолонами; селективний целекоксиб з флюконазолом і т.д.;
 - ✓ намагатися всіляко уникати поліпрагмазії, але разом з тим рекомендувати препарати, які дозволяють запобігти розвитку характерних для НПЗЛЗ побічних реакцій. Класичним прикладом може стати профілактика потенційно-індукованих ними гастропатій одночасним застосуванням мізопростолу чи інгібіторів протонної помпи;
 - ✓ незалежно від суб'єктивного стану дітей проводити моніторинг показників, які можуть виявити доклінічні ознаки побічних ефектів: аналіз крові загальний, аналіз калу на скриті кров, визначення активності амінотрансфераз, тощо;
 - ✓ приймати до уваги індивідуальне сприйняття тих чи інших рекомендованих засобів.
- Протипоказаннями до використання НПЗЛЗ є:
- ✓ індивідуальна непереносимість чи підвищена чутливість до препарату;
 - ✓ виразкова хвороба шлунка і 12-палої кишки;
 - ✓ хронічні захворювання печінки з ознаками функціональної недостатності;

Таблиця 2. Місце диклофенаку серед деяких інших неселективних нестероїдних протизапальних засобів за силою протизапального та аналгетичного ефекту

Протизапальний ефект	Аналгетичний ефект
1. Индометацин	1. Диклофенак
2. Диклофенак	2. Индометацин
3. Піроксікам	3. Піроксікам
4. Кетопрофен	4. Напроксен
5. Напроксен	5. Ібупрофен
6. Ібупрофен	6. Кетопрофен

✓хронічні захворювання інтерстицію та гломерулярного апарату нирок;
 ✓анамнестичні приступи бронхоспазму при застосуванні НПЗЛЗ;
 ✓алергічні захворювання шкірних покривів;
 ✓гемолітичні анемії;
 ✓останній триместр вагітності та грудне вигодовування.
 Специфічного антидоту до НПЗЛЗ немає. У випадках передозування проводяться загальнотерапевтичні процедури, спрямовані на зменшення абсорбції препарату, і симптоматичне лікування.

Література

1. Вікторов О.П. Німесулід: історія впровадження та безпека використання // Рациональная Фармакотерпия. - 2007. - № 3. - С. 10-12.
2. Волосовець О.П., Кривоустов С.П. Застосування препарату Диклобру в дитей: сучасний прогрес у фармакотерапії ювенільного ревматоїдного артриту // Здоров'я України. - 2004. - № 98.
3. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарты лечения. // РМЖ. - 2001. - № 9. - С. 265-270.
4. Никишина И.П. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в педиатрической практике // Лечащий врач. - 2004. - № 1. - С. 76-77.
5. Омельченко Л.И. Опыт применения диклофенака при ревматоидном артрите у детей // Здоров'я України. - 2007. - № 18. - С. 86-87.
6. Bhattay E., Thomson A.J. Double-blind study of ketoprofen and indomethacin in juvenile chronic arthritis // S. Afr. Med. J. - 1978. - Vol. 54. - P. 276-278.
7. Bombardieri S, Cattani P, Ciabattini G. et al. The synovial prostaglandin system in chronic inflammatory arthritis: differential effects of steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Br. J. Pharmacol. - 1981. - Vol. 73. - P. 893-901.
8. Day R.O., McLachlan A.J., Graham G.G. et al. Pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in synovial fluid // Clin. Pharmacokinet. - 1999. - Vol. 36. - P. 191-210.
9. Deeks J.J., Smith L.A., Bradley M.D. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials // B.M.J. - 2002. - Vol. 325. - P. 619.
10. Dowd J.E., Cimaz R., Fink C.W. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced gastroduodenal injury in children // Arthritis Rheum. - 1995. - Vol. 38. - P. 1225-1231.
11. EMEA. European Medicines Agency update on non-selective NSAIDs [press release]. October 17, 2005. Available at: <http://www.emea.eu.int/hums/hotpress/h29896405.htm>.
12. Fitz-Gerald G.A., Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2 // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 345. - P. 433-432.
13. Foeldvari I., Szer I.S., Zemel L.S. Prospective study comparing celecoxib with naproxen in children with juvenile rheumatoid arthritis // Rheum. - 2009. - Vol. 36. - P. 174-182.
14. Garcia-Morteo O., Maldonado-Cocco J.A., Cuttica R. et al. Piroxicam in juvenile rheumatoid arthritis Eur. J. Rheum. Inflamm. - 1987. - Vol. 8. - P. 49-53.
15. Giannini E.H., Brewer E.J., Miller M.L. et al. Ibuprofen suspension in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Study Group // J. Pediatr. - 1990. - Vol. 117. - P. 645-652.
16. Haapasaaari J., Wuolijoki E., Ylijoki H. Treatment of juvenile rheumatoid arthritis with diclofenac sodium // Scand. J. Rheum. - 1983. - Vol. 12. - P. 325-330.
17. Keenan G.F., Giannini E.H., Athreya B.H. Clinically significant gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drug

use in children with juvenile rheumatoid arthritis // J. Rheum. - 1995. - Vol. 22. - P. 1149-1151.

18. Laxer R.M., Silverman E.D., St-Cyr C. et al. A six-month open safety assessment of a naproxen suspension formulation in the therapy of juvenile rheumatoid arthritis // Clin. Ther. - 1988. - Vol. 10. - P. 381-387.

19. Leak A.M., Richter M.R., Clemens L.E. et al. A crossover study of naproxen, diclofenac and tolmetin in seronegative juvenile chronic arthritis // Clin. Exp Rheum. - 1988. - Vol. 6. - P. 157-160.

20. Levy D.M., Imundo L.F. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A survey of practices and concerns of pediatric medical and surgical specialists and a summary of available safety data // Pediatric Rheumatology. - 2010. - Vol. 8.

21. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2 // JAMA. - 2006. - Vol. 296. - P. 1633-1644.

22. Recommendations for Use of Selective and Nonselective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An American College of Rheumatology White Paper // Arthritis & Rheum. - 2008. - Vol. 59. - P. 1058-1073.

23. Ruperto N., Nishikawa I., Pachanov E.D., et al. A randomized double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results // Arthritis Rheum. - 2005. - Vol. 52. - P. 563-572.

24. Sawhney S, Woo P. Diagnosis and management of Juvenile Idiopathic Arthritis: Current status // Indian pediatrics. - 2001. - Vol. 38. - P. 1083-1090.

25. Singh G., Fort J.G., Goldstein J.L. et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I study // Am. J. Med. - 2006. - Vol. 119. - P. 255-266.

26. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial // JAMA. - 2000. - Vol. 284. - P. 1247-1255.

27. Simmons D.L., Botting R.M., Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition // Pharmacol. Rev. - 2004. - Vol. 56. - P. 387-437.

28. Stone E. An Account of the Success of the Bark of the Willow in the Cure of Agues. In a Letter to the Right Honourable George Earl of Macclesfield, President of R. S. from the Rev. Mr. Edmund Stone, of Chipping-Norton in Oxfordshire // Philosophical Transactions. - 1763. - Vol. 53. - P. 195-200.

Reymayer M.Y.

Problems of Usage of Nonsteroid Anti-Inflammatory Agents in Infantile Rheumatologic Practice

Summary. Nonsteroid anti-inflammatory agents comprise one of the most important pharmaceutical groups, which are extensively used in infantile rheumatology. Having very important for this branch of medicine anti-inflammatory, analgesic, antipyretic properties, these agents cover almost the whole spectrum of main symptoms, characteristic of the illnesses with rheumatic nature. Mechanism of their effect, indications for usage and known contraindications are described in the research paper in much detail. Comparative analysis of nonsteroid anti-inflammatory agents, authorized for usage in paediatrics in the North American and European countries, was carried out. Main differences between selective and nonselective blockers of cyclooxygenase were shown, as well as their advantages and drawbacks were analyzed. The most important rules for long-term and safe usage of agents of this group with the stress on prevention of their side effects were shown on the basis of modern data.

Key words: *infantile diseases, nonsteroid anti-inflammatory agents, rheumatic illnesses.*

Надійшла 21.01.2013 року.