

АНТИФЛОГИСТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Умида Бахтияровна Якубова

Старший преподаватель PhD, ассистент кафедры «Физиологии и патологической физиологии» Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии

Фазилят Худаёровна Мискинова

Старший преподаватель PhD, ассистент кафедры «Физиологии и патологической физиологии» Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии

fazilat.xudayorovna@gmail.com

АННОТАЦИЯ

Препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств обладают не только противовоспалительным, но и обезболивающим и жаропонижающим действием. Именно из-за анальгетического и антипиретического действия группа НПВС принадлежит к наиболее используемым лекарствам, поскольку болью и повышением температуры сопровождаются многие заболевания.

Ключевые слова: воспаление, противовоспалительное действие, арахидоновая кислота, интерлейкин, анальгетическое действие, жаропонижающее действие, простагландин, гистамин.

ANTIFLOGISTIC ACTIVITY AND SIDE EFFECTS OF CERTAIN NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

ABSTRACT

Drugs from the group of non-steroidal anti-inflammatory drugs have not only anti-inflammatory, but also analgesic and antipyretic effects. It is because of the analgesic and antipyretic action that the NSAID group belongs to the most used drugs, since many diseases are accompanied by pain and fever.

Keywords: inflammation, anti-inflammatory action, arachidonic acid, interleukin, analgesic action, antipyretic action, prostaglandin, histamine.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, что воспаление является проявлением патологических процессов, свойственных большинству болезней. Для лечения воспалительных процессов в первую очередь назначают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые в настоящее время относятся к арсеналу самых востребованных фармацевтических препаратов, используемых в медицине [1,769].

Широкое распространение (НПВП) способствовало выявлению побочных эффектов этих сравнительно безопасных препаратов. Наиболее часто встречаются эффекты, связанные с пищеварительным трактом и почками. Установлено, что механизм фармакологических эффектов НПВС в первую очередь проявляется в угнетении синтеза простагландинов (ПГ), и, как следствие, в понижении защитных свойств пристеночной слизи. Синтез ПГ обусловлен ингибированием фермента циклооксигеназы (ЦОГ), который является ключевым ферментом, способным регулировать сложный метаболизм арахидоновой кислоты (АК) [2,101].

Большинство НПВП считаются неселективными ингибиторами фермента ЦОГ, подавляя действие обоих его изоформ - фермента защиты (ЦОГ-1) и фермента воспаления (ЦОГ-2). ЦОГ отвечает за выработку простагландинов и тромбоксана из АК, которая появляется из фосфолипидов клеточной стенки под воздействием фермента фосфолипазы А₂. Джоном Вейном установлено, что ПГ по своей природе считаются посредниками и регуляторами становления воспаления [2,101].

ЛИТЕРАТУРА И МЕТОДОЛОГИЯ

Арахидоновая кислота, синтезируемая из мембранных фосфолипидов под воздействием фермента фосфолипазы А₂, является ключевым медиатором воспаления (провоспалительных ПГ и лейкотриенов) и из нее на биологическом уровне синтезируется ряд активных ферментов, участвующих в физиологических процессах организма (простаглицлин, тромбоксан А₂, гастропротекторные и вазодилатирующие простагландины и др.) [3, 760].

Метаболизм АК осуществляется 2 путями:

1) циклооксигеназный - из АК под влиянием ЦОГ образуются простагландины, в том числе простаглицлин и тромбоксан А₂;

2) липооксигеназный - из АК под влиянием липооксигеназы образуются лейкотриены.

Главные медиаторы воспаления ПГ проявляют следующие биоэффекты:

- сенсibiliзируют ноцицепторы к медиаторам боли (гистамин, брадикинин) и снижают порог болевой чувствительности;
- повышают аффекацию сосудистой стены к иным медиаторам воспаления (гистамин, серотонин), вызывая локальное расширение сосудов (покраснение), наращивание сосудистой проницаемости (отек);
- повышают аффекацию гипоталамических центров терморегуляции и синтез вторичных пирогенов (ИЛ-1 и др.) вследствие воздействия бактерий, микробов, грибов, простейших и их токсинов [4,1558]

Было отмечено, что концепция механизма противовоспалительного, анальгетического и антипиротического эффектов НПВС основана на угнетении синтеза провоспалительных ПГ посредством ингибирования ЦОГ. Были идентифицированы 2 главные изоформы ЦОГ, которые классифицируются как ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 определяется в большинстве тканей в различном количестве и относится к категории «конститутивных» (структурных) ферментов, регулирующих физиологические эффекты ПГ. ЦОГ-2 в норме в большинстве клеток не определяется, но ее экспрессия значимо возрастает на фоне развития воспалительного процесса [5,1127].

Ингибция ЦОГ-2 рассматривается как важнейший механизм антифлогистической и анальгетической активности НПВС, в то время как угнетение ЦОГ-1 оказывает противовоспалительное действие, одновременно оказывая отрицательное воздействие на ряд физических процессов (защита слизистой желудочно-кишечного тракта, ренопротективное воздействие). Следует отметить, что точка зрения о том, что ЦОГ-1 считается «физиологическим», а ЦОГ-2 «патологическим» ферментом в данное время пересматривается [6,167]. Вследствие этого НПВС по селективности в отношении изоферментов ЦОГ символически разделены на неселективные и селективные.

а) к селективным ингибиторам ЦОГ-1 относится ацетилсалициловая кислота в малых дозах;

б) к неселективным ингибиторам ЦОГ относят основную массу «традиционных» НПВС;

в) к селективным ингибиторам ЦОГ-2 в данное время отнесены

мелоксикам, нимесулид и большая группа коксибов.

В настоящее время подтверждено присутствие третьей изоформы циклоксигеназы – ЦОГ-3, которая находится в коре головного мозга и сердца и угнетается ацетаминофеном (парацетамолом). Считается, что жаропонижающее действие ацетаминофена на ЦОГ-3 основано на его активности селективно угнетать синтез простагландинов в центральной нервной системе и снижать образование простагландинов в цереброспинальной жидкости. В зависимости от селективности к изоферментам ЦОГ Насонов Л.Е. лекарственные средства относят к определенной группе НПВС .

Установлены также и другие механизмы противовоспалительного действия НПВС. Считается, что анионные качества НПВС позволяют им просачиваться в бислой фосфолипидных мембран иммунокомпетентных клеток и влиять на взаимодействие белков и тем самым предотвращать клеточную активацию на ранних этапах воспалительного процесса. НПВС увеличивают концентрацию внутриклеточного кальция в Т-лимфоцитах и тем самым ускоряют процессы пролиферации и синтеза интерлейкина-2 (ИЛ-2). Также подтверждено что НПВС прерывают активацию нейтрофилов на уровне G-белка [7,688].

НПВС обладают гипосенсибилизирующим действием за счет:

- ингибирования ПГ в очаге воспаления и лейкоцитах, приводящих к понижению хемотаксиса моноцитов;
- снижения образования гидрогептанотриеновой кислоты (снижение хемотаксиса Т-лимфоцитов, эозинофилов и полиморфноядерных лейкоцитов в очаге воспаления);
- торможения бласттрансформации (деления) лимфоцитов вследствие блокады образования ПГ.

Наиболее выраженным гипосенсибилизирующим эффектом обладают индометацин, мефенамовая кислота, диклофенак и ацетилсалициловая кислота [7,727].

В соответствии с циклоксигеназной концепцией более целесообразным считается назначение короткоживущих, быстро действующих и быстро выводящихся из организма НПВС. К таким лекарственным средствам относятся лорноксикам, ибупрофен, диклофенак, ацеклофенак, нимесулид. При назначении пациентам фармацевтических средств из группы селективных

ингибиторов ЦОГ-2, необходимо учитывать новые литературные сообщения о побочных эффектах, которые проявляются в развитии у больных острой почечной недостаточности, задержке заживления эрозивно-язвенного процесса в желудке, бесплодия [7,727]. При назначении НПВС, в частности пиразолонов, необходимо, особое внимание уделить такому побочному эффекту, как гепатотоксичность. В 30 странах мира использование метамизола (анальгина) ограничено или запрещено. Это заключение основано на итогах международного изучения агранулоцитоза. Результаты проведенных исследований показали, что при использовании метамизола риск агранулоцитоза увеличивается в 16 раз. Побочное гепатотоксическое воздействие может развиваться по иммуноаллергическому, токсическому или же смешанному механизму. Иммуноаллергические гепатиты чаще развиваются в начале курса назначения НПВС, при этом, ассоциация между дозой, способами введения лекарств и тяжестью клинической симптоматики отсутствует. На фоне длительного применения НПВС наряду с желтухой развивается токсический гепатит. По данным информационных баз ВОЗ и FDA чаще всего регистрируются поражения печени при применении нимесулида. Так, при приеме нимесулида гепатотоксичность выявляется в 4,6 раза чаще, чем при лечении диклофенаком.

Также установлено, что на фоне самостоятельного приема больными ацетаминофена (парацетамола) без контроля со стороны лечащего врача у пациентов, особенно у детей раннего возраста, выявлены побочные действия лекарственного средства. Несмотря на то, что парацетамол не относится к НПВС, он подавляет синтез ПГ за счет селективной блокады ЦОГ-3 в ЦНС, а именно в гипоталамических центрах терморегуляции и боли. Ацетаминофен провоцирует развитие такой побочной реакции, как гепатотоксичность в виде фульминантного гепатита со смертельным исходом. Гепатотоксическое действие ацетаминофена связано с особенностями его метаболизма. При повышении дозы парацетамола растет концентрация гепатотоксичного метаболита N- ацетилбензохинонимина, который при недостатке глутатиона начинает объединяться с нуклеофильными группами белков гепатоцитов, в результате чего развивается некроз ткани печени [8,34].

Нестероидные противовоспалительные препараты являются базовыми медикаментозными средствами терапии большинства болезней опорно-двигательного аппарата. Они способны за короткое время купировать

воспалительный процесс, уменьшить отеки, и как следствие, снизить болевые ощущения. Выраженность болевых симптомов остается одним из базовых вопросов медицины [9,6]. Для более 70% заболеваний характерно наличие боли. Любой 5-й трудоспособный человек мучается от боли. Распространенность приобретенной боли в популяциях колеблется от 2 до 49%. По сведениям ВОЗ, болевые синдромы являются в 11,3 – 40% случаев основными первостепенными причинами обращаемости в лечебное учреждение. Установлено, что распространенность приобретенной боли чаще отмечается среди женщин и зависит от возраста, от порога болевой чувствительности организма, от культурных и популяционных (национальных) особенностей [10,8].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ведущими показаниями для назначения НПВС прежде всего считаются воспалительные и дегенеративные болезни суставов и позвоночника: ревматоидный и реактивный артриты, псориатическая артропатия, острая ревматическая лихорадка, подагра, анкилозирующий спондилит, заболевания мягких тканей, боли в нижней части спины (Low Back Pain) и др. НПВС эффективны при терапии приступов мигрени, почечной и печеночной колики, дисменореи и воспалительных болезней придатков, посттравматических и послеоперационных болей. В последнее время область использования НПВС значительно расширилась. Они широко применяются для профилактики ранних симптомов атеросклероза у больных, страдающих аутоиммунными ревматическими болезнями, в терапии заболевания Альцгеймера, для профилактики рака толстого кишечного тракта у пациентов с наследственным аденоматозом толстой кишки и с метастазами при злокачественных опухолях различной локализации [11,24].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к самым эффективным фармацевтическим средствам при терапии ревматических болезней и поражений опорно-двигательного аппарата. Это связано прежде всего с оригинальным сочетанием противовоспалительных, анальгетических, жаропонижающих и антитромботических свойств, купирующих практически весь диапазон ведущих признаков характерных для болезней ревматической природы. Такого одновременного сочетания позитивных лечебных эффектов не имеет ни одно из известных в медицине фармацевтических средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Группа НПВС включает широкий арсенал веществ, которые отличаются степенью выраженности анальгетической и противовоспалительной активности, способами поступления в организм, диапазоном побочных проявлений и др. В связи с этим назначение их индивидуально и зависит от клинических проявлений болезни, возраста пациентов, прогнозируемой продолжительности терапии и т.д. [12,1558]. Также необходимо учитывать, что при длительном применении НПВС вполне возможна вероятность развития таких побочных явлений, как тошнота, дискомфорт и боли в эпигастральной области, метеоризм, диарея, эрозивно-язвенные поражения, кровотечения и перфорация стенок желудка, 12-перстной кишки и кишечного тракта (развитие НПВП-гастропатии). У отдельных пациентов применение НПВС иногда может спровоцировать развитие бронхоспазма, головокружения, бессонницы, нарушение костномозгового кроветворения, проявляющегося в снижении числа эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови. Некоторые НПВС могут способствовать повышению артериального давления, на фоне которого снижается эффективность ингибиторов АПФ, диуретиков и β -адреноблокаторов [13,769].

Попытки ученых «усовершенствовать» НПВС позволили обосновать такую группу нестероидных противовоспалительных средств, растительного происхождения как селективные ЦОГ-2 ингибиторы, которые обладают выраженной безопасностью для желудочно-кишечного тракта по сравнению с классическими веществами. Их внедрение в клиническую практику, без сомнения, снизило частоту развития НПВП-гастропатий.

REFERENCES

1. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials // The Lancet.- 2013.- V. 382.- P. 769 – 779.
2. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Краткий курс истории НПВС//Научно-практическая ревматология.-2012.- № 3.- С. 101 – 133.
3. Фармакология. Харькевич Д.А. - 12-е изд., испр. и доп.- М.:ГЭОТАР-Медиа , 2018.- 760 с.

4. Каратеев А.Е. Применение НПВП: схематический подход// Русский медицинский журнал.- 2011.- № 25.- С. 1558 – 1561.
5. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project) // Drug Saf.- 2012.- V.35(12).- P. 1127 – 1146.
6. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Современные аспекты применения нестероидных противовоспалительных препаратов в ревматологии// Лекции для практикующих врачей.- М.- 2007.- С. 167- 179.
7. Верткин А.Л., Прозорова В.К., Сычев Д.А. Нестероидные противовоспалительные средства//В книге Клиническая фармакология: учеб. под ред. В.Г.Кукеса.- 4 изд.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- С. 727 - 748.
8. Василевский И.В. Клинико-фармакологические подходы к применению современных нестероидных противовоспалительных средств у детей//Актуальные вопросы педиатрии и хирургии. Минск.- 2010.- С. 34 – 37.
9. Алексеев В. В. Современные представления и основные принципы терапии боли//Русский медицинский журнал.-2011.-№1. -Спец. Выпуск.- С.6 – 11.
10. Шостак Н.А. Комплексные болевые синдромы в практике врача-интерниста: диагностика, лечение // Современная ревматология.- 2009.- № 1.- С. 8 – 13.
11. Кундер Е.В. Лечение пациентов с анкилозирующим спондилитом // Медицинские новости.- 2012.- № 3.- С. 24 -27.
12. Каратеев А.Е. Применение НПВП: схематический подход// Русский медицинский журнал.- 2011.- № 25.- С. 1558 – 1561.
13. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials // The Lancet.- 2013.- V. 382.- P. 769 – 779.