

УДК: 616.72-002.77-085.276

Место и роль нестероидных противовоспалительных препаратов в современной ревматологии

Л.М. Пасиешвили

Харьковский национальный медицинский университет

Ключевые слова: НПВП, ревматология

В настоящее время одной из самых востребованных групп препаратов, которые используются пациентами во всем мире и продажи которых обеспечивают миллионные доходы фармацевтическому рынку, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В течение многих десятилетий НПВП рассматривали как панацею в лечении заболеваний ревматологической группы. Их использование как базисных препаратов было обусловлено многими моментами. Так было доказано, что НПВП обладают противовоспалительным, жаропонижающим и анальгезирующим действием, что и обуславливает их клинический эффект. Эти механизмы действия препаратов связывали с их способностью ингибировать циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2).

Дифференцированная роль циклооксигеназы в организме была впервые показана Meade et al. (1993 г.). Были выделены две изоформы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), которые играют различную роль в норме и патологии.

Так, ЦОГ-1 рассматривают как конституциональный

фермент, синтезирующий тромбоксан A₂, простагландин E₂, простаглицлин, участвующий в важных физиологических процессах. ЦОГ-1 находится во многих тканях и клетках организма (в слизистой желудочно-кишечного тракта, тромбоцитах, почках и эндотелии) и регулирует синтез гомеостатических и цитопротекторных простагландинов.

ЦОГ-2, который рассматривали как индуцируемый фермент, также в настоящее время относят к конституциональным; он присутствует в таких тканях и органах, как ЦНС, почки, мочевыводящие пути, костная ткань и гонады. Однако ЦОГ-2 индуцируется бактериальными эндотоксинами, цитокинами и факторами роста, которые катализируют синтез провоспалительных простагландинов. Это и обуславливает развитие воспаления в ткани, возникновение болевого синдрома и лихорадки. Кроме того, данной изоформе присущи и другие механизмы действия (рис.1).

В настоящее время является доказанным, что НПВП «работают» через три основных механизма: осуществляют ингибцию циклооксигеназы, липоок-

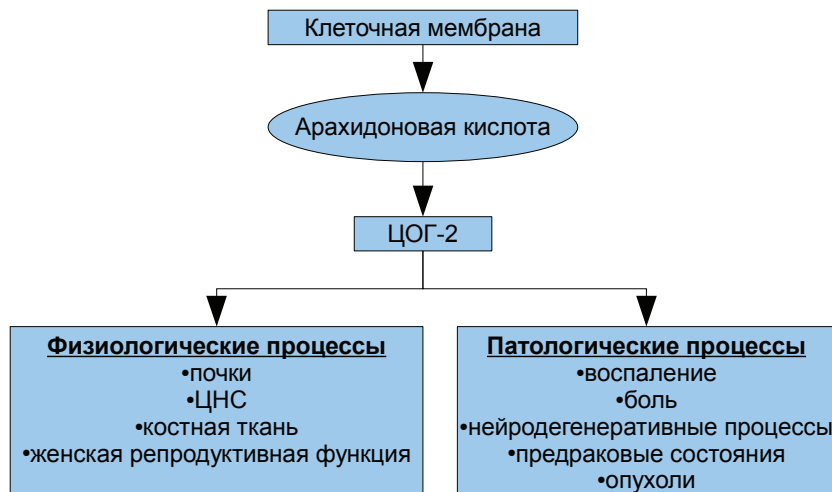


Рис. 1

Роль циклооксигеназы-2 в физиологии и патологии [7]

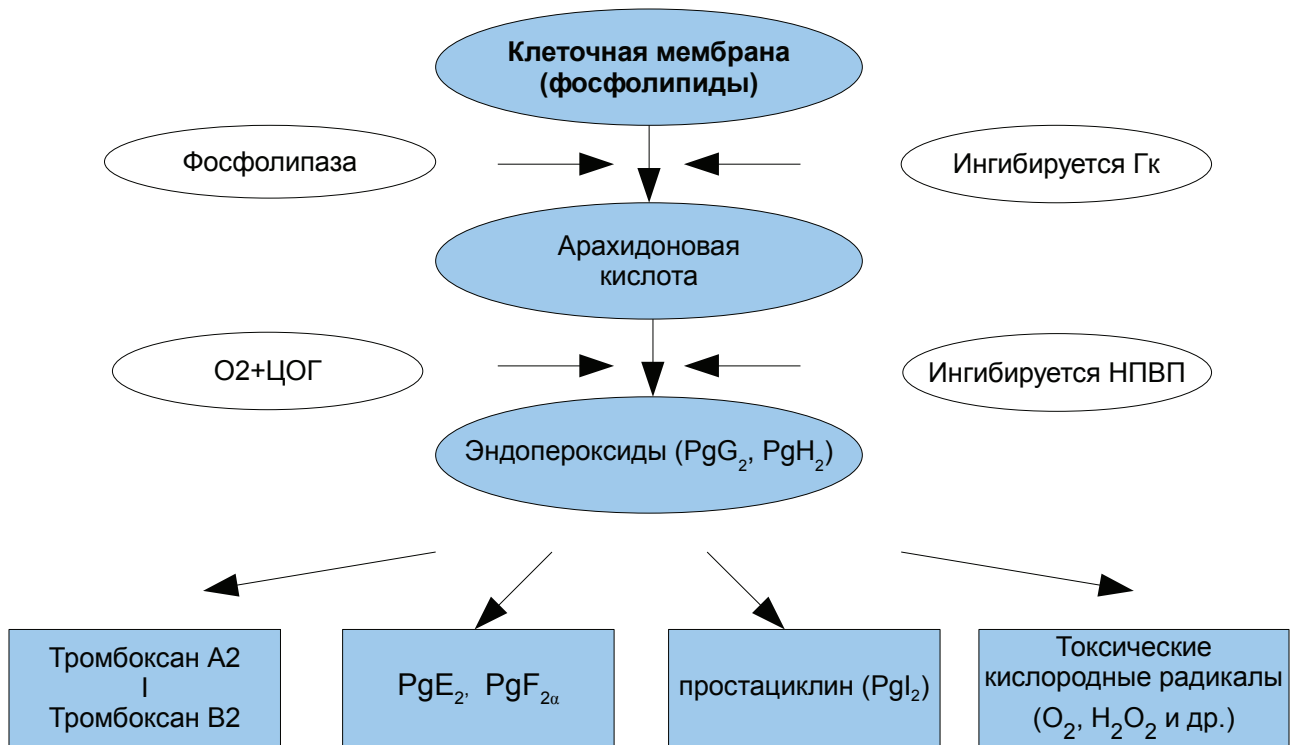


Рис. 2
Метаболизм арахидоновой кислоты - циклооксигеназный путь (P.Clements, H.Paulus, 1997 с дополнениями Дядык А.И., Багрий А.Э., 2004)

сигеназы и свободных радикалов. Однако данные механизмы не в полной мере позволяли объяснить эффект проводимой терапии [3].

В 1971 г J.Vane показал, что терапевтический и токсический эффект НПВП осуществляются через ингибирование фермента ЦОГ, который катализирует процессы синтеза простагландинов. Так, из арахидоно-

вой кислоты под влиянием ЦОГ образуется циклический эндопероксид PGG₂, который затем через пероксидацию переходит в PGH₂ с продукцией нестабильных токсических кислородных радикалов. Одновременно тромбоциты синтезируют тромбоксан A₂, который обладает вазоконстрикторными свойствами. Стенками артерий синтезируется

Табл. 1

Разделение НПВП с учетом их химической структуры

1. Производные кислот	
Производные салициловой к-ты	- ацетилсалициловая кислота * дифлунисал * салицилат натрия
Производные индолуксусной к-ты	- индометацин * сулиндак * этодолак
Производные антралиновой к-ты	- мефенамовая кислота * флуфенамовая кислота * нифлуфенамовая кислота
Производные арилпропионовой к-ты	- ибупрофен * кетопрофен * напроксен
Производные арилуксусной к-ты	- диклофенак натрия
Производные гетероарилуксусной к-ты	- толметин * кеторолак
Производные пирозолон	- фенилбутазон
Оксинамы	- пироксикам * мелоксикам
II. Неислотные производные	
	- набуметон * нимесулид
Коксибы	- целекоксиб * рофекоксиб

простациклин (Pg12), который способен вызывать агрегацию тромбоцитов и является мощным вазодилататором (рис.2) [2,10].

К НПВП относятся довольно большая группа препаратов, которые отличаются по химической структуре и фармакокинетическим свойствам. В большинстве своем они являются производными кислот и только одна группа представлена производными сульфаниламидов (табл.1).

Как видно из таблицы большинство НПВП являются органическими кислотами, при этом рН у них – низкая, что и обуславливает их концентрацию в очаге воспаления, где рН всегда низкая. Эта же их особенность обеспечивает длительность пребывания НПВП в очаге воспаления.

Несмотря на различия в химической структуре, все эти препараты очень близки по механизму действия и клиническим эффектам. В тоже время селективность НПВП определяет токсичность препарата (табл.2).

Согласно данным Комитета по безопасности лекарств Великобритании риск развития неблагоприятных реакций со стороны ЖКТ при назначении наиболее распространенных НПВП (кроме ингибиторов ЦОГ-2) в порядке нарастания следующий: ибупрофен – диклофенак – флорбипрофен – напроксен – кетопрофен – пироксикам – индометацин. Таким образом, при назначении ибупрофена вероятность развития осложнений наиболее низкая, а при использовании индометацина – наибольшая [2,9].

В настоящее время НПВП не относят к группе болезнью-модифицирующих препаратов, т.е. которые способны влиять на основные звенья патогенеза заболевания. Современные схемы применения НПВП ограничивают их использование 5-7 днями, что связывают с их симптоматическим влиянием, а также

вероятным отрицательным воздействием этих препаратов на многие органы и системы. При этом доза препарата должна подбираться индивидуально с учетом возраста больного и сопутствующей патологии.

В последнее время высказывается предположение об отрицательном влиянии НПВП на хрящ (доказано только для индометацина). Т.е. вызывая противовоспалительный и обезболивающий эффект, НПВП не задерживают дегенеративно-дистрофические изменения в хряще и костной ткани [1,6].

Наиболее доказанным негативным действием НПВП является их влияние на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта с формированием гастропатий. Причем клинические проявления могут быть легкими (диспепсия, эрозии в гастродуоденальной зоне), средней тяжести (язвы, рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, антрального отдела желудка, анемия) и тяжелыми (кровотечения, перфорации, стеноз привратника). Возникновение легких осложнений может наблюдаться в течение первых часов приема препаратов, средней тяжести и тяжелых – после 4-6 недель от начала лечения [4,5,8].

Выделяют большое количество факторов, которые могут обеспечить развитие НПВП-ассоциированных гастропатий. Среди них:

- местные раздражающие эффекты (увеличение проницаемости стенки ЖКТ, задержка препарата клетками желудка, нарушение окислительного фосфорилирования в митохондриях, утрата контроля за плотной межклеточной связью, снижение гидрофобности геля);
- повреждение кровеносных сосудов (аккумуляция лейкоцитов, повреждение эндотелиальных клеток);
- ингибция продукции тромбосана

A2
Табл. 2

Классификация НПВП с учетом их селективности

	препарат	суточная доза (мг/сут)
Неселективные	- диклофенак (вольтарен, ортофен)	до 100-150 (в 2 приема)
	- ибупрофен	от 100 до 800 -1600-3200 (в 3-4 приема)
	-пироксикам	20-40 в 4 приема
	- индометацин (метиндол)	до 100-150 (в 3-4 приема)
	- сулиндак	150-200 в 2 приема
	-меклофенамат	50-100 в 3-4 приема
	-набуметон	500 - 2 раза
Относительно селективные	- этодолак	От 200 до 1200 в 2-4 приема
	-мелоксикам (мовалис)	7,5-15 в 2-3 приема
	-нимесулид (месулид, нимесил)	1000-2000 в 2 приема
Высокоселективные	-целекоксиб (целебрекс)	по 200 – 2 раза в сутки

тромбоцитами (нарушение агрегации тромбоцитов, увеличение времени кровотечения);

- ингибция синтеза простагландинов (снижение секреции слизи и бикарбонатов, вазоконстрикция);
- ингибция механизмов репарации (нарушение клеточной пролиферации, усиление апоптоза, нарушение ангиогенеза) [6].

Проведенные исследования показали, что имеют место факторы риска развития осложнений при использовании НПВП. Так, к установленным факторам риска НПВП-ассоциированных гастропатий относят:

- возраст старше 60 лет;
- тяжесть основного заболевания;
- наличие в анамнезе язв, кровотечений, перфорации;
- НПВП-гастропатии в анамнезе;
- противоязвенная терапия в анамнезе;
- высокие дозы НПВП;
- одновременный прием глюкокортикоидов, антикоагулянтов, двух НПВП (в том числе аспирина).

В качестве возможных провоцирующих факторов рассматривают: наличие *Helicobacter pylori*, женский пол, курение, злоупотребление алкоголем, продолжительность приема препаратов этой группы [2,6].

В течение многих лет ведутся разработки в отношении уменьшения риска применения НПВП. Эти работы идут в основном в двух направлениях: путем создания комбинации НПВП и гастропротекторов (например, препарат Артротек – сочетание диклофенака и мизопростола) и разработка лекарств, которые селективно ингибируют ЦОГ-2 (мелокси-

кам, нимесулид, этодолак, рофекоксиб, целекоксиб). Однако по данным D.McCarthy (отдел гастроэнтерологии Медицинской школы университета Нью-Мехико) рофекоксиб в больших дозах вызывает отеки, а мелоксикам теряет ЦОГ-2-селективность.

Таким образом, использование НПВП при многих заболеваниях внутренних органов и, в частности при ревматических болезнях, учитывая их клинический эффект, на ближайшие годы останется неоспоримым. Однако этот же постулат является основанием к созданию новых препаратов этой группы с наименьшим побочным эффектом, что позволит осуществлять их длительный прием и избежать (или уменьшить) число побочных действий.

Литература

1. Бур'янов О.А., Омельченко Т.М. Остеоартроз. Генезис, діагностика, лікування. - Київ, «Ленвіт», 2009.-208 с.
2. Дядьк А.П., Басрий А.Э. Системная красная волчанка, Донецк, КП «Регион», 2003.- 464 с.
3. Дядьк А.П., Басрий А.Э. и др. Современные подходы к лечению ревматоидного артрита. Метод.рекомендації. Донецк, 2004.- 62 с.
4. Зупанець І.А., Зіненко Т.Н. Нестероїдні протизапальні препарати в лікуванні дистрофічних захворювань суглобів (фундаментальні та прикладні аспекти) // Вісник фармації.-2007.-№3,4.- С.149-154.
5. Коваленко В.Н., Шуба Н.М. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. - Киев, «Катран груп».-2002.-214с.
6. Краснокутский С.В. Диагностика и лечение остеоартроза и ревматоидного артрита / Метод.рекомендації. - Харьков.-2004.-43 с.
7. Насонова В.А. Значение циклооксигеназы-2 в развитии боли // Тер.архив.-2001.-№5.-С.56-57
8. Шуба Н.М. Ранній ревматоїдний артрит: клініко-патобіологічні аспекти // Мистецтво лікування.- 2004.- №3 (009).- С.12-15.
9. Ahmed K., Emery P. A case for early aggressive therapy / In: Challenges in rheumatoid Arthritis.- Blackwell Science, Oxford, England.- 1999.- P. 106-115.
10. Emery P., Breedveld F.C., Dougados M. et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide // Ann. Rheum. Dis.- 2002. - V.61, №4. - P.290-297

Місце та роль нестероїдних протизапальних препаратів у сучасній ревматології

Л.М. Пасієшвілі

В роботі наведені дані щодо механізму дії та використання сучасних нестероїдних протизапальних препаратів. Оговорені питання розвитку ускладнень при їх використанні.

Place and role of nsaid's in actual rheumatology

L.M. Pasiyeshvili

Information about the mechanism of action and the using of actual NSAIDs are given in this article. The problem of complications from the application of these drugs was discussed.