

**ФАРМАКОТЕРАПИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО
ПРОЦЕССА****В.В. Зленко***Национальный фармацевтический университет (Харьков)*

Воспаление - одна из наиболее универсальных защитных реакций организма, возникающая в ответ на воздействие различных повреждающих факторов и направленная на устранение его последствий. В то же время развитие воспалительного процесса нередко сопровождается значительными нарушениями самочувствия, требующими адекватной медикаментозной коррекции. Классические признаки воспаления (боль, покраснение, гипертермия, припухлость, нарушение функции) известны с древнейших времен, но лишь в XIX веке появилась ацетилсалициловая кислота - первый фармакологический препарат, позволяющий существенно уменьшать выраженность этих проявлений. Её изучение началось в первой половине XIX столетия. В 1827 году из коры ивы, жаропонижающее действие которой было известно с давних пор, был выделен гликозид салицин. В 1838 году из него была получена салициловая кислота, а в 1860 году осуществлен полный синтез этой кислоты и ее натриевой соли. В 1869 году была синтезирована ацетилсалициловая кислота. В 1897 немецкий химик Hoffmann F. сообщил об удачном синтезе стабильной формы ацетилсалициловой кислоты, пригодной для лекарственного использования [37]. Этот первый нестероидный противовоспалительный препарат получил название "аспирин" и стал применяться в клинической практике с 1899 г. В настоящее время имеется большой арсенал НПВС (около 40 наименований), а в практической медицине используется для лечения более 1000 созданных на их основе лекарственных средств. Сегодня НПВС незаменимы для подавления воспаления, боли и лихорадки, а по уровню потребления относятся к наиболее популярным ле-

карствам в мире. НПВС находят широкое применение при лечении воспалительных заболеваний инфекционной и неинфекционной природы и легкодоступны для населения. Ежегодно около 30 млрд. таблеток НПВС продаются только в США [42]. В настоящее время данная группа насчитывает большое число препаратов, отличающихся по химической структуре, особенностям действия и применения (табл. 1).

Таблица 1
Классификация НПВС (по химической структуре и активности).

I группа - НПВС с выраженной противовоспалительной активностью.	
Салицилаты	а) ацетилированные: - ацетилсалициловая кислота (АСК) - (аспирин); - лизинмоноацетилсалицилат (аспизол, ласпал); б) неацетилированные: - салицилат натрия; - холинсалицилат (сахол); - салициламид; - долобид (дифлунизал); - дисалид; - трилсат.
Пиразолидины	- азапропазон (реймокс); - клофезон; - фенилбутазон (бутадион); - оксифенилбутазон.
Производные индолуксусной кислоты	- индометацин (метиндол); - сулиндак (клинорил); - этодалак (лодин);
Производные фенилуксусной кислоты	- диклофенак натрия (ортофен, вольтарен); - диклофенак калия (вольтарен - рапид); - фегиазак (донорест); - лоназалак кальция (ирритен).
Оксиамы	- пироксикам (роксикам); - теноксикам (теноктин); - мелоксикам (мовалис); - лорноксикам (ксефокам).
Алканоны	- набуметон (релифкс).
Производные пропионовой кислоты	- ибупрофен (бруфен, нурофен, солнафлекс); - напроксен (напросин); - натриевая соль напроксена (антрапакс); - кетопрофен (кнаван, профенид, орувель); - флурбипрофен (флугалин); - фенпрофен (фсвопрон); - фенбуфен (лсдерлен); - тиапрофеновая кислота (сургам).

Таблица 1 (продолжение)

II группа - НПВС со слабой противовоспалительной активностью.	
Производные антралиновой кислоты (фенаматы)	- мефенамовая кислота (помстал); - меклофенамовая кислота (мекломет); - нифлумовая кислота (доналгин, нифлурил); - морнифлумат (нифлурил); - толфенамовая кислота (клотам).
Пиразолон	- метамизол (анальгин); - аминофеназон (амидопирин); - пропифеназон.
Производные парааминофенола	- фенацетин; - парацетамол.
Производные гетероарилуксусной кислоты	- кеторолак; - толметин (толектин).
Разные	- проквуазон (биаризон); - бензидамин (гангум); - нимесулид (месулид); - целебрекс (целекоксиб).
Комбинированные препараты	
Саридон Томанирин Томапирин С Цитрамон П Алка-Зельтцер Форгалгин П Пливалгин Реопирин Баралгин Артротек	
Классификация НПВС (по продолжительности действия)	
1. Короткого действия (T _{1/2} – 2-8 часов): - ибупрофен; - кетопрофен; - индометацин; - фенпрофен; - вольтарен; - фенаматы. - толметин;	
2. Средней продолжительности действия (T _{1/2} – 10-20 часов): - напроксен; - сулиндак; - дифлунизал.	
3. Длительного действия (T _{1/2} = 24 и более часов): - оксиамы; - фенилбутазон.	

Достигнутые успехи в изучении этиологии и патогенеза воспаления позволяют совершенствовать проведение рацио-

нальной и безопасной фармакотерапии больных с различными воспалительными заболеваниями [3]. Наибольшее значение в терапии заболеваний, в основе которых лежит воспалительный процесс, принадлежит нестероидным противовоспалительным средствам [12], однако, большинство из них оказывают ulcerогенное действие, другие побочные эффекты [2, 19, 34] и являются производными арилкарбоновых кислот, индола, индазола и различных гетероциклических соединений [15].

С клинической точки зрения всем НПВС свойственен ряд общих черт:

1. Неспецифичность противовоспалительного эффекта, т.е. тормозящее влияние на любой воспалительный процесс независимо от его этиологических и нозологических особенностей [3].
2. Сочетание противовоспалительного, болеутоляющего, жаропонижающего действий [16,39,45].
3. Относительно хорошая переносимость, что связано, по-видимому, с быстрым выведением из организма [4,18].
4. Тормозящее влияние на агрегацию тромбоцитов [9,16, 43].
5. Связывание с альбуминами сыворотки, причем между различными препаратами существует конкуренция за места связывания. Это имеет существенное значение, поскольку с одной стороны, несвязанные лекарства быстро выводятся из организма и не оказывают дополнительного действия, а с другой стороны, освобожденные из связи с альбумином лекарственные средства, могут создать необычно высокую концентрацию и вызвать побочные эффекты [4, 17, 43].

В действии НПВС выделяют следующие звенья:

1. Предупреждение повреждения клеточных структур, уменьшение проницаемости капилляров, наиболее отчетливо ограничивающее экссудативные проявления воспалительного процесса (торможение перекисного окисления липидов, стабилизация лизосомальных мембран, препятствующая выходу в цитоплазму и во внеклеточное пространство лизосомальных гидролаз, способных разрушать протеогликаны, коллаген, хрящевую ткань) [8, 9].

2. Снижение интенсивности биологического окисления, фосфорилирования и гликолиза, что приводит к торможению

выработки макроэргов, необходимых для биосинтеза веществ, транспорта жидкости и ионов металлов через клеточную мембрану, и для многих других процессов, играющих важную роль в патогенезе воспаления (снижение энергообеспечения воспалительной реакции). Кроме того, влияние на тканевое дыхание и гликолиз изменяет пластический обмен, т.к. промежуточные продукты окисления и гликолитических превращений субстратов служат строительным материалом для различных синтетических реакций (например, биосинтез кининов, мукополисахаридов, иммуноглобулинов) [17, 29, 43].

3. Торможение синтеза или инактивация медиаторов воспаления (гистамин, серотонин, брадикинин, лимфокины, простагландины, факторы комплемента и другие, неспецифические эндогенные, повреждающие факторы) [17, 31].

4. Модификация субстрата воспаления, т.е. некоторое изменение молекулярной конфигурации тканевых компонентов, препятствующее вступлению их в реакцию с повреждающими факторами [17, 27, 31, 43].

5. Цитостатическое действие, приводящее к торможению пролиферативной фазы воспаления и уменьшению поствоспалительной фазы склеротического процесса [43].

6. Торможение продукции ревматоидного фактора у больных ревматоидным артритом. [27]

7. Нарушение проведения болевых импульсов в спинном мозге (метамизол) [17, 43].

8. Тормозящее влияние на гемокоагуляцию (прежде всего на угнетение агрегации тромбоцитов), оказывается дополнительным, вторичным фактором противовоспалительного эффекта: уменьшение интенсивности свертывания в капиллярах воспаленных областей препятствует нарушению микроциркуляции [17, 43].

В начале 1970-х гг. английский фармаколог Vane J.R. показал, что фармакологическое действие ацетилсалициловой кислоты обусловлено подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) - ключевого фермента синтеза простагландинов и, должно быть, самой частой лекарственной мишенью в истории

человечества [40]. За открытие циклооксигеназы 11 лет спустя Vane J.R. был удостоен Нобелевской премии в области физиологии и медицины ("За открытия, касающиеся простагландинов и близких к ним биологически активных веществ", 1982) [38].

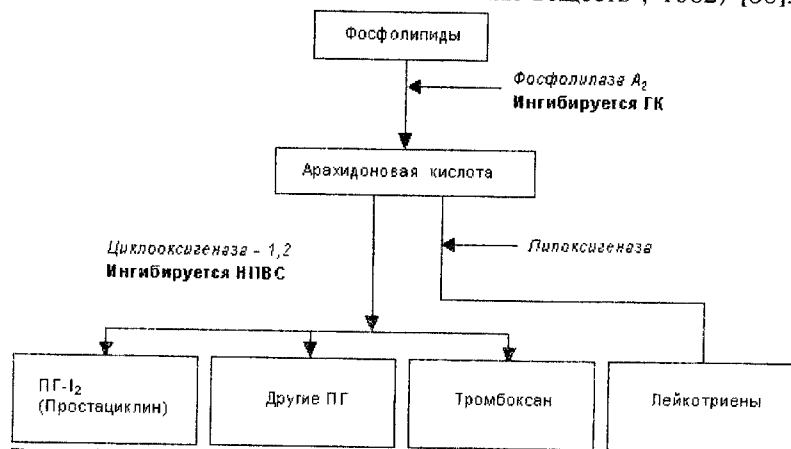


Рис. 1. Каскад арахидоновой кислоты - мишень действия НПВС.

Согласно современным представлениям, ЦОГ (называется также простагландинсинтетаза, рН-эндопероксидсинтетаза) представляет собой полиферментный комплекс, включающий диоксигеназу, изомеразу, редуктазу и др. компоненты. ЦОГ является гемопротенином, находится в эндоплазматической сети вблизи мест высвобождения арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов. Арахидоновая кислота образуется из фосфолипидов клеточных мембран под влиянием фермента фосфолипазы А₂. ЦОГ в присутствии молекулярного кислорода и ряда кофакторов катализирует две ключевые реакции в превращениях арахидоновой кислоты, приводящие к образованию циклических эндоперексидов. Первая из этих реакций - окисление с присоединением кислорода в положениях 9, 11 и 15 молекулы арахидоновой кислоты с образованием промежуточного соединения - простагландина G₂. Вторая реакция - конверсия простагландина G₂ в простагландин H₂, который является предшественником других типов простагландинов (E,

F), а также простаглицлина и тромбоксанов А₂ и В₂. Ряд простаглицлинов (особенно серии E) относится к числу основных медиаторов и модуляторов воспалительных реакций - расстройств микроциркуляции, развития отека, повышенной болевой чувствительности, гипертермии. Тромбоксан, в пользу которого каскад арахидоновой кислоты функционирует в тромбоцитах, является мощным фактором их агрегации. Образующийся в сосудистой стенке простаглицлин, напротив, ослабляет агрегацию тромбоцитов и способствует расширению сосудов. Эффекты простаглицлинов усиливаются свободными радикалами "гидрокси" - типа, которые образуются при ферментативном окислении арахидоновой кислоты и повреждают клеточные мембраны, способствуют высвобождению агрессивных лизосомальных ферментов [23, 31].

В последнее время появляются данные о третьей изоформе рассматриваемого фермента - ЦОГ-3, которая обнаружена в ЦНС и рассматривается как мишень действия анальгетика-антипиретика парацетамола; этим объясняется отсутствие у него противовоспалительных свойств и нетипичность гастропатий как проявлений побочного действия. В США было проведено исследование по изучению механизма действия препарата парацетамол (согласно Фармакопее США - ацетаминофен). Применяв метод молекулярного клонирования, ученые обнаружили в ткани головного и спинного мозга собак фермент, идентифицированный ими как ЦОГ-3, и доказали, что парацетамол подавляет его активность, проявляя низкое сродство к ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Американские ученые считают, что обезболивающее и жаропонижающее действие парацетамола, механизм которого в течение более столетия оставался загадкой, связано именно с ингибцией ЦОГ-3. ЦОГ-3 тоже участвует в синтезе простаглицлинов и играет роль в развитии боли и лихорадки. Однако, в отличие от ЦОГ-1 и ЦОГ-2, ЦОГ-3 не принимает участия в развитии воспаления. Активность ЦОГ-3 ингибируется парацетамолом, который оказывает слабое влияние на ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Однако стоит заметить, что ЦОГ-3 обнаружен в тканях экспериментальных животных и существование дан-

ной изоформы ЦОГ в организме человека требует доказательства, дальнейшего изучения исследования связанного с ингибированием ЦОГ-3 механизм действия парацетамола [20, 21, 25, 26].

На уровне спинного мозга также существуют другие нейротрансмиттеры, в частности простагландиноподобные нейромедиаторы, которые активируются под влиянием циклооксигеназы-3 (ЦОГ-3). Препарат парацетамол способен подавлять активность ЦОГ-3, делая тем самым защиту от боли более совершенной [18].

Физиологическая роль изоферментов ЦОГ. Однако представления о разделении изоформ ЦОГ на "плохую" (ЦОГ-2) и "хорошую" (ЦОГ-1) сегодня изменились. Оказалось, что и ЦОГ-2 участвует во многих физиологических процессах. Получены данные о достаточно высокой вероятности того, что ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в действительности взаимосвязаны и перекрестно реагируют при воспалительном процессе [33, 38].

Вероятно, что ЦОГ-2, а не только ЦОГ-1, как считалось ранее, может играть важную роль в поддержании гомеостатических функций (восстановлении целостности слизистой оболочки желудка, регуляции функции почек и сердечно-сосудистой системы, костном ремоделировании). Таким образом, обосновано предположение, что препараты со "сбалансированной" ингибирующей активностью в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2 могут иметь преимущество перед специфическими ингибиторами ЦОГ-2, поскольку имеются данные, что в развитии воспаления и боли участвует не только ЦОГ-2, но и ЦОГ-1.

Установлена физиологическая роль ЦОГ-2-зависимого синтеза ПГ в заживлении язв верхних отделов ЖКТ, овуляции, образовании простагландина клетками сосудистого эндотелия (снижении антитромботического эффекта). Таким образом, преимуществом ЦОГ-2 селективных НПВС является достоверно меньшее количество побочных эффектов со стороны ЖКТ и дыхательных путей. Насколько это уменьшение "компенсировано" повышением риска возникновения тромботических осложнений при применении высоких доз селективных НПВС

- в настоящее время до конца неясно [39].

Отечественные рекомендации по применению НПВП предусматривают дифференцированный подход к выбору препарата в зависимости от характера сопутствующей патологии. Неселективные НПВП лучше назначать пациентам, не имеющим факторов риска развития НПВП-гастропатии. При наличии таких факторов неселективные препараты следует применять только в сочетании с ингибиторами протонной помпы (омепразолом, лансоприазолом, эзомепразолом). Селективные ЦОГ-2 ингибиторы целесообразно использовать в лечении больных, имеющих факторы риска НПВП-гастропатии.

Анальгетическое действие НПВС зависит от степени ингибирования в организме биосинтеза простагландинов. Нестероидные противовоспалительные средства используют для устранения болей, сопровождающих радикулиты, миозиты, мышечно-суставные заболевания, а также при зубной и головной боли. НПВС не оказывают угнетения функции дыхательного и кашлевого центров, а также не вызывают эйфории и явлений психической зависимости по сравнению с наркотическими анальгетиками. Механизм обезболивающего действия НПВС происходит за счет антиэкссудативных свойств и уменьшения действия химических медиаторов боли [11, 20]. Наиболее сильное анальгезирующее действие оказывает ортофен, который уменьшает число корчей у лабораторных животных, вызванных внутрибрюшинным введением уксусной кислоты и ацетилхолина. Ортофен нормализует порог болевой чувствительности воспаленных тканей у крыс в дозах, оказывающих противовоспалительный эффект. НПВС по анальгетической активности можно расположить в следующей последовательности: ортофен (диклофенак натрий) > индометацин > флорбипрофен > анальгин > амидопирин > пироксикам > аспирин > пирпрофен > напроксен > ибупрофен > бутадиион > кетопрофен. Индометацин, вольтарен, кетопрофен, имеющие карбоксильную и бензольную группы, пространственно комплементарны гидрофобной поверхности циклооксигеназы и их каталитическое взаимодействие объясняется теорией рецеп-

торного участка комплекса каскада арахидоновой кислоты [28]. Установлено, что фенилбутазон стимулирует каталитическое окисление простагландин-п-синтетазы, образуя пероксидный радикал, который обладает способностью окислять ферменты. НПВС по силе ингибирования циклооксигеназной активности можно расположить в следующей последовательности: диклофенак-натрий > индометацин > напроксен > ибупрофен > пироксикам > сулиндак.

Попытки ранжировать НПВС по выраженности анальгезирующего эффекта проводятся достаточно давно, однако в связи с тем, что эффекты многих средств являются дозозависимыми, а единого стандарта по возможной оценке их эффективности при различных клинических состояниях до настоящего времени не существует, вопрос этот остаётся крайне сложным. Один из возможных путей его решения - обобщение данных различных публикаций опосредованно связанных друг с другом по отдельным препаратам. В результате такого исследования была выведена сравнительная характеристика анальгезирующего действия наиболее часто используемых в клинике НПВС (Drugs of Choice from the Medical Letter, 1995): кеторолак 30 мг > (кетопрофен 25 мг = ибупрофен 400 мг; флурбипрофен 50 мг) > (АСК 650 мг = парацетамол 650 мг = фенпрофен 200 мг = напроксен 250 мг = этодолак 200 мг = диклофенак 50 мг = мефенамовая кислота 500 мг) > набуметон 1000 мг.

Исходя из приведённых данных, можно отметить более высокую анальгезирующую активность дериватов пропионовой кислоты: кетопрофена, ибупрофена, флурбипрофена. Наиболее мощный анальгезирующий эффект проявляет кеторолак. Установлено, что 30 мг кеторолака, введённого внутримышечно, эквивалентны 12 мг морфина.

При ноцицептивной стимуляции происходит сенситизация и сенсбилизация не только периферических ноцицепторов, но и ноцицепторов сегментарных на уровне задних рогов спинного мозга. Важную роль в этом процессе играют циркулирующие в спинно-мозговой жидкости простагоиды (простагландиноподобные нейромедиаторы). Оказалось, что за счет инги-

бирования активности ЦОГ-3 в спинно-мозговой жидкости парацетамол подавляет вторичную гипералгезию, т.е. уменьшает сенситизацию ноцицепторов задних рогов спинного мозга. Таким образом, парацетамол действует на центральные механизмы, в отличие от НПВП, основным механизмом действия которых является подавление синтеза медиаторов воспаления и боли в периферических тканях. Открытие механизма центрального действия парацетамола явилось основополагающим фактором включения данного препарата в схему послеоперационного обезболивания. Помимо высокой эффективности, важным аспектом применения парацетамола является его безопасность [11,13,14].

На III Конгрессе Всемирного института боли в 2004 г. в Барселоне было показано существование третьей циклооксигеназы ЦОГ-3 - деривата ЦОГ-1. ЦОГ-3 находится в клетках головного мозга и при ее ингибировании происходит уменьшение содержания ПГЕ-2. Это влечет за собой анальгезию именно центральной, а не периферической природы. Обсуждается вопрос по изучению влияния не только анальгетиков, но и НПВС на данную изоформу ЦОГ, и, возможно, скоро будет объяснено, почему неселективные НПВП (в частности, диклофенак натрия), обладают наиболее эффективным обезболивающим эффектом по сравнению с остальными видами этих препаратов [5,30].

Действие НПВС на каскад арахидоновой кислоты не ограничивается влиянием только на циклооксигеназный путь превращения. В результате инкубации полиморфноядерных лейкоцитов с высокими концентрациями аспирина или индометацина снижается образование 5-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты и лейкотриена B_4 . Известна ведущая роль лейкотриена B_4 как медиатора, обладающего хемотаксической и аллергической активностью, а также лейкотриенов C_4 и D_4 , как медиаторов, повышающих капиллярную проницаемость, в развитии хронического воспалительного процесса. В связи с этим важное значение имеет поиск новых НПВС среди новых химических веществ, воздействующих на липооксигеназный путь каскада арахидоновой кислоты [36, 37, 38].

В реализации противовоспалительного эффекта важное зна-

чение имеют антиоксидантные свойства НПВС. У больных ревматоидным артритом и остеоартрозом НПВС также ускоряют перекисное окисление липидов. Большинство НПВС проявляет антиагрегационные свойства, которые применяются для профилактики тромбозов и инфаркта миокарда [45]. В развитии воспалительной реакции важное значение имеет пролиферативный процесс. Большинство НПВС оказывает антипролиферативное действие благодаря взаимодействию со структурными компонентами соединительной ткани - коллагеном и неколлагенными белками [4, 49, 44]. При ревматоидных воспалительных заболеваниях НПВС способны ингибировать коллагеназу лейкоцитов, гиалуронидазу и другие ферменты [16].

Жаропонижающее действие НПВС связано с ингибированием циклооксигеназы мозга, которое приводит к уменьшению содержания простагландинов в гипоталамических центрах терморегуляции. Обнаружено выраженное тормозное влияние салицилатов на постсинаптический потенциал в разных отделах мозга. НПВС, ингибируя ПГ в гипоталамусе, уменьшают их влияние на ЦАМФ и блокируют весь каскад реакций, описанных выше, что приводит к увеличению теплоотдачи и уменьшению теплообразования. Поскольку в поддержании нормальной температуры тела ПГ не участвуют, НПВС не влияют на величину нормальной температуры, чем отличаются от "гипотермических" средств (хлорпромазин и другие). Исключением составляют амидопирин и фенацетин, которые обладают гипотермогенным действием.

Тормозящее действие НПВС на терморегуляцию выражается также в снижении выделения клетками гипоталамуса серотонина, адреналина, ацетилхолина. Антипиретическое действие НПВС частично можно объяснить их ингибирующим влиянием на синтез в фагоцитах, моноцитах и ретикулоцитах эндогенных пирогенов и протеинов с молекулярной массой 10-20 тысяч.

Существует предположение, что жаропонижающее действие некоторых НПВС следует рассматривать как результат конкурентного антагонизма этих лекарственных средств и ПГ на гипоталамические рецепторы. [5].

В проявлении лечебного эффекта НПВС важную роль иг-

рает их влияние на активность калликреин-кининовой системы. Кинины являются одним из наиболее активных эндогенных альгогенных факторов, оказывающих непосредственное воздействие на болевые рецепторы [17,18]. В последние годы установлено, что у больных ревматическими заболеваниями суставов наблюдается повышение уровня калликреина в плазме и синовиальной жидкости. Калликреин активирует латентную коллагеназу полиморфноядерных лейкоцитов, глюкокортикоидов и лактатдегидрогеназу, стимулирует высвобождение лизосомальных ферментов [1,6,24]. Калликреин является основным кининообразующим ферментом. При его участии из неактивных форм (кининогенов) образуются активные формы кининов (брадикинин, каллидин). Образующийся брадикинин может активировать фосфолипазу А₂, усиливая ее патогенстическую роль при воспалении [27]. Сравнительное изучение НПВС на активность калликреина показало, что аспирин, индометацин, ибупрофен, напроксен и вольтарен оказывают неспецифическое тормозящее влияние на кининогеназную активность фермента.

В терапии воспалительного процесса важная роль принадлежит репаративной регенерации, возникающей в ответ на повреждение тканей или органов НПВС угнетают синтез коллагена и влияют на его распад, активируя коллаген-расщепляющие ферменты - коллагеназу и катепсины. Мефенамина натриевая соль и индометацин уменьшают количество грануляционно-фиброзной ткани в очаге асептического воспаления. Установлено, что НПВС уменьшают синтез РНК и белков, а также снижают активность рибонуклеаз и фосфатов в очаге асептического пролиферативного воспаления. НПВС снижают окислительные процессы, фосфорилирования и гликолиза, а также повышают активность АТФ-азы. Для большинства НПВС характерны наиболее общие побочные эффекты: гастриты, язвы и желудочно-кишечные кровотечения, угнетение функции почек. Ульцерогенное действие НПВС вызвано ингибированием синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Выраженное ульцero-

генное действие выявлено у аспирина, индомитоцина, напроксена, сулиндака, пироксикама, которые обладают кислотными свойствами [22]. У некоторых больных наблюдали угнетение функции почек вплоть до развития нефротического синдрома и гломерулонефрита при лечении индометозином, сулиндаком и ибупрофеном [45].

Таким образом, применяемые НПВС для лечения заболеваний воспалительного генеза не вполне отвечают требованиям современной медицины, в связи с имеющимися у них побочными эффектами. Дальнейшее изучение роли ЦОГ в организме человека очень важно для определения механизмов патогенеза и разработки новых подходов к лечению целого ряда заболеваний.

Литература

1. Анохин В.Н. Современные взгляды на этиологию и патогенез ревматической лихорадки / В.Н. Анохин // *Российский медицинский журнал*. - 1997. - № 4. - С. 4-11.
2. Буко В.У. Обмен простагландинов и их предшественников при ингаляционной интоксикации ацетальдегидом / В.У. Буко, Ю.М. Островский // *Фармакология и токсикология*. - 1988. - Т. 51, № 1. - С. 83-85.
3. Вихерт А.М. Ренин-ангиотензиновая-система в условиях изменения синтеза простагландинов / А.М. Вихерт, Р.Н. Соколова, В.Н. Волков // *Бюллетень экспериментальной биологии*. - 1986. - № 9. - С. 1034-1036.
4. *Воспаление : руководство для врачей / под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова*. - М.: Медицина, 1995. - 640 с.
5. Галушко Е.А. К вопросу об эффективности диклофенака натрия / Е.А. Галушко, Ш.Ф. Эрдес // *Русский медицинский журнал*. - 2006. - Т. 14, № 4. - С. 282-285.
6. Дан М. Простагландины почки / М. Дан // *Современная нефропатология / под ред. С. Клар, С. Массри. ; пер. с англ.* - М.: Медицина, 1984. - С. 80-121.
7. К вопросу о кардиоваскулярной безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов // *Здоров'я України*. - 2005. - № 3 (112). - С. 8.
8. Клименко Н. А. Клинические аспекты исследования

проблем общей патологии воспаления / Н.А. Клименко // *Врачебная практика*. - 1999. - № 6. - С. 5-10.

9. Клименко Н.А. Общие принципы противовоспалительной терапии / Н.А. Клименко // *Харьковский медицинский журнал*. - 1997. - № 1. - С. 5-11.

10. *Клиническая фармакология и фармакотерапия в ревматологии / под ред. В.Н. Коваленко, П.А. Ангелуцы, А.П. Викторова*. - Киев : Здоровья, 1995. - 504 с.

11. Кукушкин М.Л. Патофизиологические механизмы болевых синдромов / М.Л. Кукушкин // *Боль*. - 2003. - № 1. - С. 5-12.

12. *Лекарственная терапия воспалительного процесса: экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов / Я.А. Сигидин, Г.Я. Шварц, А.П. Арзамасцев, С.С. Либерлюк*. - М.: Медицина, 1988. - 240 с.

13. Овечкин А.М. Послеоперационное обезболивание в абдоминальной хирургии: новый взгляд на старую проблему / А.М. Овечкин // *Анестезиология и реаниматология*. - 2003. - № 5. - С. 45-50.

14. Осипова Н.А. Опыт использования анальгетиков периферического действия в системе комплексной защиты пациента от операционной травмы / Н.А. Осипова, В.А. Береснев, В.В. Петрова // *Анестезиология и реаниматол.* - 2002. - № 4. - С. 14-19.

15. Сигидин Я.А. Диффузные болезни соединительной ткани / Я.А. Сигидин, Н.Г. Гусева, Н.М. Иванова. - М., 1994. - 220 с.

16. *Фармакологическая регуляция воспаления / [Ф.П. Тринус, Б.М. Клебанов И.М. Ганджа и др.]*. - Киев: Здоровья, 1987. - 144 с.

17. Шварц Г.Я. Сравнительная оценка действия нестероидных противовоспалительных средств на калликреин плазмы крови и биологические эффекты брадикинина / Г.Я. Шварц, П.С. Палкина, Р.И. Якубовская // *Фармакология и токсикол.* - 1984. - Т. 37, № 4. - С. 74-80.

18. Шварц Г.Я. Методические указания по изучению новых нестероидных противовоспалительных препаратов /

Г.Я. Шварц, Р.Д.Сюбаев // *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ* / Г.Я. Шварц, Р.Д.Сюбаев. - М., 2000. - С. 234-241.

19. Douthwaite A.H. *Gastroscopic observation of effect of aspirin and certain other substances on stomach* / A.H.Douthwaite, G.A.Lintott // *Lancet*. - 1938. - Vol. 2. - P. 1222-1225.

20. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression / N.V.Chandrasekharan, D. Hu, T.R.Lamar [e.a.] // *PNAS*. - 2002. - Vol.10. - P. 1073.

21. Chen C. *Acetaminophen modifies hippocampal synaptic plasticity via a presynaptic 5-HT₂ receptor* / C. Chen, N.G.Bazan // *Neuroreport*. - 2003. - Vol. 14 (5). - P. 743-747.

22. Clive D.M. *Renal syndromes associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs* / D.M.Clive, J.S.Stoff // *N. Engl. J. Med.* - 1984. - Vol. 310. - P. 563-572.

23. Hla T. *Human cyclooxygenase-2 cDNA* / T. Hla, K Neilson // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. - 1992. - Vol.89. - P. 7384-7388.

24. Garmichael I. *Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins and renal function* / I.Garmichael // *Am. J. Med.* 1985. - Vol. 78, № 6. - P. 992-1000.

25. Kolaczowska E. *Cyclooxygenases I. Role in Inflammation* / E. Kolaczowska // *Cell Biology*. - 2002. - Vol.29. - P. 533-554.

26. Kolaczowska E. *Cyclooxygenases II. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as their inhibitor* / E. Kolaczowska // *Cell Biology*. - 2002. - Vol. 29. - P. 555-578.

27. Lee C.W. *Generation and metabolism of C6-sulfodipeptide leucotrienes in IgE dependent reactions: Mast cell heterogeneity* / C.W.Lee // *Proc. Symp. On Leukotrienes and other Lipooxygenase Products* / ed. P.Piper. - London: John Wiley Sons, 1983. - P. 117-129.

28. Lewis G. *Prostaglandins in inflammation (s review)* / G. Lewis // *J. Reticuloendothel. Soc.* - 1987. - Vol. 32, № 4. - P.385-400.

29. Pinckard N. *The "new" chemical mediators of inflammation* / N.Pinckard // *Current Topics in Inflammation and Infection* / eds. G. Majno, R.S. Cotran. - Baltimore: Williams Wilkins Co, 1982. - P. 38-54.

30. Schwab J.M. *COX-3: just another COX or the solitary elusive target of paracetamol?* / J.M. Schwab, H.J.Schluuesener, S.Laufer // *Lancet*. - 2003. - Vol. 361(9362). - P. 981-982.

31. Seibert K. *Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase-2 in inflammation and pain* / K. Seibert, Y. Zhang, K.Leahy // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. - 1994. - Vol. 91. - P. 12013-12017.

32. Silvano G.R. *Incidence of gastric lesions in patients with rheumatic disease on chronic aspirin therapy* / G.R. Silvano, K.J. Ivey, J.H. Butt // *Ann. Intern. Med.* - 1979. - Vol. 91. - P. 517-520.

33. Smith W.L. *Why there are two cyclooxygenase isoenzymes* / W.L. Smith, B.R.Langen // *J. Clin. Invest.* - 2001. - Vol. 107. - P. 1491-1495.

34. Sun D.C. *Upper gastrointestinal disease in rheumatoid arthritis* / D.C.Sun, S.H.Roth, C.S.Mitchell // *Am. J. Dig. Dis.* - 1974. - Vol. 9. - P. 405-410.

35. *The role of arachidonic acid oxygenation products in pain inflammation* / P.Davis, P.J.Bailey, M.M.Goldenberg, A.W.Ford-Hutchmson // *Am. Rev. Immunol.* - 1984. - Vol. 2. - P. 335-357.

36. Vane J.R. *Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirinlike drugs* / J.R.Vane // *Nature*. - 1986. - Vol. 38, № 1. - P. 232-238.

37. Vane J.R. *History of aspirin and its mechanism of action* / J.R.Vane, R.J. Flower, R.M.Botting // *Stroke*. - 1990. - Vol.21, Suppl. 12. - P. 12-23.

38. Vane J.R. *Inhibition of Prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin like drugs* / J.R. Vane // *Nature*. - 1971. - Vol. 231. - P. 232-235.

39. Wallace J.L. *Distribution and expression of cyclooxygenase (COX) isoenzymes, their physiological roles, and the categorization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs*

(NSAIDs) / J.L. Wallace // *Am. J. Med.* - 1999. - Vol. 107(6A). - P. 11-16.

40. Warner T.D. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic / T.D. Warner, J.A. Mitchell // *Faseb. J.* - 2004. - Vol. 18. - P. 790-804.

41. Weissman G. Pathways of arachidonate oxidation to prostaglandins and leukotriens / G. Weissman // *Semin. Arthritis Rheumatol.* - 1983. - Vol. 13, № 1. - P. 123-129.

42. Wolfe M M. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs / M.M. Wolfe, D.R. Lichtenstein, G. Singh // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - Vol. 340. - P. 1888.

43. Yeh K.C. Pharmacokinetic overview of indomethacin and sustained-release indomethacin / K.C. Yeh // *Amer. J. Med.* - 1985. - Vol. 79, № 4 - P. 3-12.

44. Zipser R.D. Implications of nosteroidal anti-inflammatory drugs therapy / R.D. Zipser, W.L. Henrich // *Amer. J. Med.* - 1986. - Vol. 8, № 1. - P. 78-84.

45. Zucker J. International experience with diclofenac in rheumatoid arthritis / J. Zucker // *Amer. J. Med.* - 1986. - Vol. 80, № 4 - P. 39-42.

Резюме

Зленко В.В. Фармакотерапія воспалительного процесса.

В настоящем обзоре обобщены современные представления о фармакотерапии воспалительного процесса нестероидными противовоспалительными средствами, воздействуя на различные звенья патогенеза, отражены побочные действия препаратов.

Ключевые слова: фармакотерапия воспаления, НПВС, взаимодействие лекарств.

Резюме

Зленко В.В. Фармакотерапія запального процесу.

У справжньому огляді узагальнені сучасні уявлення фармакотерапії запального процесу нестероїдними протизапальними засобами, впливаючи на різні ланки патогенезу, відбиті побічні дії препаратів.

Ключові слова: фармакотерапія запалення, НПЗЗ, взаємодія ліків.

Summary

Zlenko V.V. Pharmacotherapy of inflammatory process.

In the real review modern presentations of pharmacotherapy of inflammatory process are generalized, influencing on the different links of pathogeny, the indirect actions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Key words: Pharmacotherapy of inflammation, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cooperation of medications.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.Д. Лук'яничук

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

УДК 615.015.544.547

ДОСЛІДЖЕННЯ АНАЛГЕТИЧНОЇ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ РОСЛИННИХ ЗБОРІВ З ТАВОЛГОЮ В'ЯЗОЛИСТОЮ

Л.В. Карабут

Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

Запалення є причиною і проявом багатьох патологічних станів та складає патофізіологічну основу більшості захворювань людини [1,10]. Сучасні лікарські препарати рослинного походження мають велике значення для лікування хворих з патологією нирок [4,6,9,13]. Біологічно активні речовини рослин мають ближчу природу до організму людини, вони м'якше діють, ніж синтетичні хімічні препарати в організмі хворого та мінімальні побічні ефекти під час фітотерапевтичного лікування [7,8,11,12]. У зв'язку з цим, розширення арсеналу ефективних та безпечних протизапальних засобів рослинного походження є актуальною проблемою сучасної експериментальної фармакології [5,8,13]. Наявність протизапальної та аналгетичної дії в рослинних зборах є важливим фактором у проведенні фітотерапії запальних захворювань.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Національного фармацевтичного університету і є фрагментом НДР "Створення нових лікарських препаратів" (№ державної реєстрації 0108U007008).

Метою цієї роботи було вивчення протизапальної та аналгетичної активності зборів з таволгою в'язолистою, що мають діуретичну дію.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були 14 створених рослинних настоїв, до складу яких входили такі лікарські рослини: таволга в'язолиста (трава), солодка звичайна (коріння), нагідки лікарські (суцвіття), підмаренник справжній (трава), хвоц польовий (трава) [табл.1].

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії