

УДК 619: 617: 616.71: 636.7/8

Ігліцький І.І., к.б.н., доцент ©

*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З.Гжицького***ЗАСТОСУВАННЯ СЕЛЕКТИВНИХ ІНГІБІТОРІВ ЦИКЛООКСИГЕНАЗИ-2 В ОРТОПЕДІЇ І ТРАВМАТОЛОГІЇ**

*В статті наведено дані про механізм дії, клінічну ефективність та безпечність селективних інгібіторів циклооксигенази-2. Проведено раціональне обґрунтування використання даної групи препаратів при захворюваннях опорно-рухового апарату.*

**Ключові слова:** запалення, нестероїдні протизапальні препарати, циклооксигеназа-2, ортопедія, травматологія .

**Вступ.** Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є найбільш широко використовуваними лікарськими засобами при лікуванні захворювань опорно-рухового апарату [1]. Це пояснюється поєднанням протизапальних, анальгетичних, жарознижуючих і антитромботичних властивостей. Препарати цієї групи впливають на основні ланки патогенезу багатьох ортопедичних захворювань. У першу чергу - це запальні і дегенеративно-дистрофічні захворювання хребта і суглобів у всій різноманітності .

Захворювання кістково-суглобового апарату у дрібних тварин і, зокрема, асептичні запальні процеси суглобів досить поширені. Причини їх виникнення, патогенез і методи лікування різноманітні в залежності від гострого, під гострого чи хронічного протікання патології.

Для практикуючих ветеринарних хірургів важливе значення мають відомості про раціональне лікування суглобів певними фармакологічними препаратами, в тому числі і не стероїдними протизапальними препаратами з врахуванням перебігу запальних і дистрофічних процесів у поєднанні із фізіологічними особливостями організму.

**Мета роботи.** Метою нашої роботи було обґрунтування застосування селективних інгібіторів циклооксигенази-2 в ортопедії і травматології .

**Результати досліджень.**

За своєю анальгетичною активністю сучасні НПЗП не поступаються і навіть перевершують "прості" анальгетики (ацетоміфен), тому більше 2/3 випадків їх застосування припадають на остеоартроз, остеохондроз, тощо.

Основним побічним ефектом, який обмежує застосування цієї групи препаратів, є гастроінтестинальна токсичність. Остання проявляється пошкодженням слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки (пептичні виразки, кровотечі, перфорації) [4]. Результати багатьох досліджень доводять, що при регулярному вживанні НПЗП у 30% тварин розвивається синдром

диспепсії, ендоскопічно підтверджений діагноз виразки шлунка або дванадцятипалої кишки виявляють у 15-30% випадків [5,6].

Терапевтичний ефект і розвиток токсичних реакцій залежать від багатьох факторів, у тому числі і від часу, необхідного для досягнення стабільного стану препарату в плазмі, і приблизно відповідають 3-5 кратному значенню тривалості напівжиття препарату. Умовно всі НПЗП поділяються на короткоживучі (менше 6 годин - аспірин, диклофенак, ібупрофен, кетопрофен, індометацин, етодолак) і довгоживучі (більше 6 годин - піроксикам, напроксен, мелоксикам, набуметон, целебрекс). Слід відзначити, що чіткого зв'язку між періодом напівжиття НПЗП в плазмі та його клінічною ефективністю не виявлено [7]. Поряд з деякими специфічними механізмами, які будуть наведені нижче, гастроінтестинальна токсичність НПЗП залежить і від ступеня їх печінкової ентероциркуляції, оскільки саме це визначає тривалість контакту препарату зі слизовою шлунково-кишкового тракту [7].

Знизити число побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту внаслідок застосування НПЗП дозволяє паралельне застосування блокаторів H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів (ранітідін, фамотідін, нізатідін), синтетичних аналогів простагландину E (мізопростол), блокаторів протонної помпи (омепразол, рабепразол).

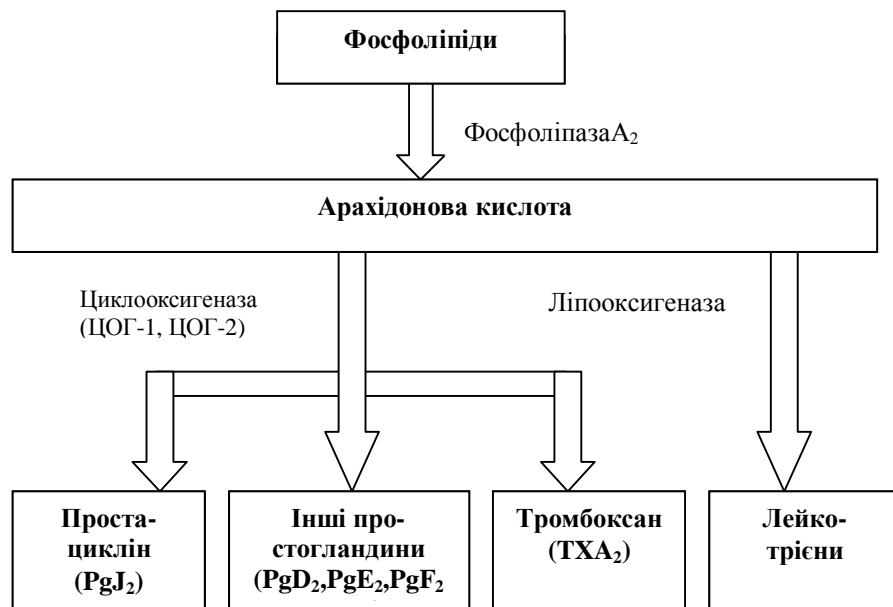


Рис. Метаболізм арахідонової кислоти (Дзяк Г.В., 1997 р.)

Для підвищення безпеки лікування також використовують НПЗП у формі таблеток, які розчиняються у кишківнику, лікарських форм для зовнішнього та парентерального застосування, ректальних свічках, комбінованих препаратів (артротек).

Найбільш важливий механізм, що визначає як ефективність, так і токсичність НПЗП, пов'язаний з пригніченням активності циклооксигенази (ЦОГ) - ключового ферменту, що регулює біотрансформацію арахідонової кислоти в простагландини (ПГ), простаглілін і тромбоксан [8]. Особливо велике значення має характер впливу НПЗП на ізоформи ЦОГ, які позначаються як ЦОГ-1 і ЦОГ-2 і були відкриті в 1994 році J. Vane [9] (Рис.).

ЦОГ-1 постійно присутня в більшості тканин, належить до категорії "структурних" ферментів, що регулюють фізіологічні ефекти ПГ. ЦОГ-2 у нормі в більшості тканин не виявляється, але її рівень суттєво збільшується при запаленні. Інгібіція ЦОГ-2 розглядається як одна з важливих детермінант протизапальної активності НПЗП, а пригнічення ЦОГ-1 - розвитку побічних ефектів. Тому ефективність і токсичність "стандартних" НПЗП пов'язують з їх низькою селективністю, тобто зі здатністю однаково блокувати обидві ізоформи ЦОГ (таблиця 1).

В даний час обговорюються додаткові механізми дії НПЗП, як пов'язані, так і не пов'язані з інгібіцією ЦОГ. До них відносять пригнічення функції нейтрофілів і взаємодії лейкоцитів з ендотелієм судин, інгібіцію активації фактора транскрипції NF- $\kappa$ B, що регулює синтез протизапальних медіаторів, центральні антиноціцептивні або навіть опіоподібні ефекти. Особливу увагу приділяється НПЗП як регуляторам апоптозу (програмованої загибелі клітин). Вважають, що, так як простагландини гальмують апоптоз клітин, інгібування їх синтезу НПЗП може сприяти нормалізації життєвого циклу клітин в зоні запалення і придушенню неконтрольованої проліферації пухлинних клітин [7].

На сьогоднішній день при лікуванні суглобового синдрому велику увагу приділяють впливу призначуваного НПЗП на метаболізм суглобового хряща.

Таблиця 1.

**Класифікація НПЗП селективності відносно різноманітних форм циклооксигенази (Drugs Therapy Perspectives, 2000, з доповненнями)**

Виражена селективність відносно ЦОГ-1	Аспірин Індометацин Кетопрофен Піроксикам Суліндак
Помірна селективність відносно ЦОГ-1	Диклофенак Ібупрофен Напроксен та ін.
Приблизно рівноцінне інгібування ЦОГ-1 і ЦОГ-2	Лорноксикам
Помірна селективність відносно ЦОГ-2	Етодолак Мелоксикам Німесулід Набуметон
Виражена селективність відносно ЦОГ-2	Целекоксиб Рофекоксиб

При запаленні суглоба в хрящі відбувається надлишкове руйнування глікозаміногліканів (ГАГ) і колагенових волокон, в результаті чого суглобовий

хрящ потоншується і не може ефективно виконувати свої біологічні функції [10].

На відміну від глюкокортикоїдів, НПЗП різнонаправлено впливають на біосинтез ГАГ, процеси проліферації клітин, біосинтез колагену, катаболічні процеси в суглобовому хрящі (табл. 2). НПЗП можуть чинити негативну дію на метаболізм хряща, створюючи замкнуте коло: зниження активності запального процесу - порушення метаболізму суглобового хряща - активація запалення.

Все вищевикладене створило передумови для розробки НПЗП нового типу, що мають здатність селективно інгібувати ЦОГ-2, тобто мати високу протизапальну та мінімальну ульцерогенну активність. Одним з перших таких препаратів став мелоксикам (Моваліс, фірма Boehringer Ingelheim, Німеччина).

Мелоксикам є похідним енолікової кислоти. Фармакокінетика: після перорального прийому він повністю всмоктується в ШКТ, його біодоступність досягає 89%. Біологічний період напівжиття препарату при пероральному прийомі становить 22 години, а при внутрішньовенному введенні - 20 годин.

Таблиця 2.

**Дія деяких НПЗП на метаболізм суглобового хряща (Зупанец І.А., 1997)**

Інгібують біосинтез глікозаміногліканів:	ацетилсаліцилова кислота, індометацин, ібупрофен, фенопрофен, фенілбутазон
Не виявляють впливу на біосинтез глікозаміногліканів:	мелоксикам, піроксикам, диклофенак, суліндак, целекококсиб
Стимулюють біосинтез глікозаміногліканів:	німесулід, парацетамол, тіaproфенова кислота, беноксапрофен

Препарат характеризується високою білковозв'язуючою здатністю (понад 99%), добре проникає в синовіальну рідину і запалені тканини. Метаболіти мелоксикаму не володіють біологічною активністю і виділяються із сечею (50%) і калом (50%). Постійна концентрація в сироватці досягається через 3-5 днів регулярного прийому. Не відзначено істотної зміни фармакокінетики мелоксикаму і збільшення ризику розвитку побічних ефектів.

З використанням різних експериментальних підходів було доведено, що мелоксикам у порівнянні з іншими НПЗП (піроксикам, теносикам, тенідал, індометацин, напроксен, ібупрофен, аспірин) володіє селективністю відносно ізоферменту ЦОГ-2. На відміну від ацетилсаліцилової кислоти він не впливає на синтез протеогліканів хондроцитами суглобового хряща.

Привертають увагу дані багаточетрового дослідження проведеного в 27 країнах і названого MELISSA (Meloxicam Large International Study Safety

Assessment). Проведено порівняльне вивчення ефективності та переносимості мелоксикаму (7,5 мг / день) і диклофенаку-ретард (100 мг / день) при остеоартрозі в подвійному сліпому рандомізованому 4-х - тижневому досліді.

Подібні результати отримані в багатоцентровій програмі SELECT (Safety and Efficacy Large - Scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies), яка також передбачала 4-тижневе подвійне, сліпе, рандомізоване дослідження мелоксикаму (7,5 мг / день), але в порівнянні з піроксикамом (20 мг/день) при остеоартрозі (OA) [12].

Таким чином, і MELISSA, і SELECT показали кращу переносимість мелоксикаму у порівнянні з диклофенаком і піроксикамом, як за частотою розвитку побічних реакцій, так і за ступенем їх тяжкості, при однаковій у всіх трьох препаратів ефективності.

Ще один препарат з групи селективних інгібіторів ЦОГ-2 - німесулід - був розроблений ще в 1985 році і в даний час широко застосовується у багатьох країнах світу [13]. За даними літератури, *in vitro* в залежності від використовуваного методу німесулід володіє приблизно в 1,3-2,5 рази більш високою селективністю відносно ЦОГ-2, ніж ЦОГ-1.

Першим специфічним інгібітором ЦОГ-2, впровадженим в клінічну практику, є препарат целекоксиб (celebrex), який в даний час дозволений до клінічного застосування для лікування остеоартрозу (OA) і ревматоїдного артриту (RA) [14].

У дослідях *in vitro* було показано, що залежно від методу тестування, препарат приблизно в 10-3000 разів більш ефективно блокує ЦОГ-2, ніж ЦОГ-1, і значно перевершує в цьому відношенні традиційні НПЗП і "переважні" інгібітори ЦОГ-2 (мелоксикам і німесулід). Було встановлено, що частота утворення виразок в шлунку і дванадцятипалій кишці не відрізняється від плацебо і істотно нижча, ніж при прийомі напроксену та диклофенаку.

Сьогодні питання, який з селективних НПЗП більш безпечний і ефективний, залишається відкритим. Виробник мелоксикаму Берінгер Інгельхайм опублікував дані про те, що цей препарат так само ефективний, як нові коксиби, рефекоксиб (Віоккс) і целекоксиб (Целебрекс), але набагато дешевший їх [15]. Але деякі експерти не згодні з цим, вони стверджують, що мелоксикам не є таким селективним інгібітором ЦОГ-2, як коксиби, і "не підходить до них близько" за профілем надійності [16].

Професор і почесний президент Наукового Інституту імені Уільяма Гарвея в Лондоні сер Джон Вейн підкреслив, що термін « коксиб » - це хімічна, а не фармакологічна дефініція, і часто використовується некоректно. Вейн заявив, що існують 5 препаратів, які зарекомендували себе як селективні інгібітори ЦОГ-2: три належать до старих протизапальних засобів (мелоксикам, німесулід і етодолак) і два новіші ( рефекоксиб та целекоксиб). У минулому мелоксикам, німесулід і етодолак описувалися як "діючі переважно на ЦОГ-2" і / або "ЦОГ-1 зберігаючі засоби". Але Вейн вважає, що такі визначення були неточними. Ці засоби слід просто віднести до "селективних інгібіторів ЦОГ-2" [17].

У багатьох випадках застосування НПЗП лікування повинно проводитися короткими курсами із застосуванням мінімальних ефективних доз тих засобів, для яких доведена мінімальна токсичність.

Починати лікування НПЗП слід з найменш токсичних препаратів. До них належать моваліс, німесулід та целебрекс. Дозу НПЗП необхідно збільшувати поступово, оцінювати ефект протягом 5-10 днів і лише при його відсутності використовувати більш "токсичний" НПЗП. При наявності факторів ризику у розвитку диспепсичних симптомів показано проведення ендоскопічного дослідження. При виявленні ознак НПЗП-гастропатії необхідно вирішити питання можливості переривання лікування НПЗП. Їх скасування, хоча і не призводить до "одужання" НПЗП-гастропатії, але дозволяє купірувати симптоматичні побічні ефекти, підвищує ефективність противиразкової терапії та знижує ризик рецидивування виразково-ерозивного процесу в ШКТ. При неможливості перервати лікування слід максимально зменшити середню добову дозу цих препаратів. У ряді випадків це досягається при використанні простих анальгетиків, а при РА - призначенням низьких доз глюкокортикоїдів. Необхідно пам'ятати про те, що альтернативні шляхи введення НПЗП (парентеральний, ректальний) не захищають хворих від можливості розвитку гастроентерологічних побічних ефектів. Слід підкреслити, що монотерапія з допомогою антацидів, які не всмоктуються (маалокс, альмагель) і сукральфатом (препарат, що володіє плівкоутворюючими, антипепсичними і цитопротективними властивостями), хоча і може бути використана для купірування симптомів диспепсії, не ефективна як у відношенні лікування, так і профілактики НПЗП-гастропатії. Найбільш ефективними препаратами є мізопростол (200 мкг 2-3 рази на добу) і омепразол (20-40 мг/добу). Антагоністи H<sub>2</sub>-рецепторів (ранітидин, фамотидин, нізатидин) можна використовувати для рубцювання виразкового ураження дванадцятипалої кишки і шлунка (особливо при наявності інфекції *H. pylori*), проте можливість використання цих препаратів (принаймні, в стандартних дозах) для профілактики НПЗП-індукованих виразок в даний час не доведена.

Таким чином, останнім часом особливе місце в групі НПЗП зайняли так звані селективні інгібітори циклооксигенази-2, які вигідно відрізняються меншою кількістю побічних ефектів.

#### **Висновки.**

1. Основний механізм дії нестероїдних протизапальних препаратів – гальмування біосинтезу простагландинів.

2. Одним з основних напрямків застосування нестероїдних протизапальних препаратів є зменшення больового синдрому та обмеження запальних процесів у суглобі.

3. При виборі нестероїдних протизапальних препаратів у лікуванні суглобової патології слід враховувати їх побічну дію на суглобовий хрящ.

4. Застосування нестероїдних прозапальних препаратів повинно проводитись короткими курсами із використанням мінімальних ефективних доз.

**Література**

1. Richardson C., Emery P//Br.J.Clin.Pract. – 1995 – 49. – P.135-159.
2. Brooks P.M., Day R.O//N.Engl.J. Med. – 1991. – 324. – P.1716-1725.
3. Brooks P.M. //Br. J. Rheumatol. – 1998. – 37. – P.1265-1271.
4. Langman M.J., Well J., Walnwright P. et al// Lancet. – 1994. – 343. – P.1075-1078.
5. Laine L. //Gastrointest. Endose. Clin. North. Am. – 1996. – 6. – P.489-504.
6. Brooks P. //Ann.Rheum. Dis. – 2001. – 60 (Suppl.1). – P.33-47.
7. Насонов Е.Л.//PMЖ. – 2001 – Т.9.№7-9. – С.265-270.
8. Насонов Е.Л.//PMЖ. – 1999. – Т.7.№8. – С.287-292.
9. Vance J.R., Botting R.M.//In. Selective COX-2 inhibitors. Pharmacology, elinical effects and therapeutic potential. – Kluwer Academic Publisher. – 1997. – P.1-17.
10. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов при лечении заболеваний суставов: Методические рекомендации/Зупанец И.А., Коваленко В.Н., Корж Н.А. и др. – Х., 2001. – 28с.
11. Насонов Е.Л., Цветкова Е.С., Балабанова Р.М., и др. //Клин. Медицина. – 1996. - №4. – С.4-8.
12. Vane J.R., Botting R.//Inflamm.res. – 1995. - №44. – P.1-10.
13. Насонов Е.Л.//Клин. фармакол. Терапия. – 1999. – 8(1). – С.65-69.
14. Насонов Е.Л.//Российская ревматология. – 1999. - №4. – С.2-13.
15. Дзяк Г.В. Нестероидные противовоспалительные препараты. – К.: Морион. 1999. – 111с.
16. Коваленко В.И.//Материалы II нац. Конгр. Ревматологов Краины. – К., 1997. – С.29-31.
17. Vane J.R., Botting R.M.//Clinical Practice. – 2000. - №54. – P.7-9.

**Summary****Ihlytskyj I.I.**

*Lviv national university of Veterinary medicine and biotechnologies  
named after S.Z. Gzhytskyj*

*In the article indications and features of not steroid anti-inflammatory preparations application are considered at aseptic disceases of joints in small animals.*

Рецензент – к.б.н., доцент Турко І.Б.