

УДК 615.276

DOI: 10.22141/2224-0586.5.76.2016.76430

КУРСОВ С.В., НИКОНОВ В.В.

Харьковская медицинская академия последиplomного образования, кафедра медицины неотложных состояний и медицины катастроф, г. Харьков, Украина

ЦИКЛООКСИГЕНАЗА: физиологические эффекты, действие ингибиторов и перспективы дальнейшего использования парацетамола (аналитический обзор)

Резюме. В литературном обзоре представлены современные взгляды на особенности функционирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ), функции простаноидов и механизмы действия нестероидных противовоспалительных средств, мишенью которых является ЦОГ. Подробно рассмотрены особенности фармакологических эффектов парацетамола — препарата, который продолжает широко использоваться в современной медицине для купирования болевого синдрома и устранения лихорадки. Показаны основные преимущества и недостатки парацетамола. Рассмотрен вопрос гепатотоксичности и необходимых мероприятий для ее профилактики, а также современная схема лечения пациентов с острыми токсическими гепатитами, вызванными передозировкой парацетамола.

Ключевые слова: циклооксигеназа, простагландины, тромбосаны, воспаление, нестероидные противовоспалительные средства, парацетамол.

Циклооксигеназа: изоформы фермента и физиологическая роль

Циклооксигеназа (ЦОГ) — распространенное название гемсодержащего, связанного с клеточной мембраной фермента, официально известного (согласно классификации Международного союза биохимии и молекулярной биологии — International Union of Biochemistry and Molecular Biology) как простагландинэндопероксидаза. ЦОГ ответственна за синтез простаноидов, включая тромбосан и простагландины. В настоящее время признано существование 2 изоформ фермента — ЦОГ-1 и ЦОГ-2, которые незначительно отличаются по молекулярной массе. ЦОГ катализируют реакцию превращения арахидоновой кислоты в простагландин $H_2(PGH_2)$, предшественник остальных простагландинов, простаглицлина и тромбосана A2 [1–3].

Простагландины (PG) — группа физиологически активных веществ, образующихся в организме ферментативным путем из арахидоновой, гамма-линоленовой и эйкозапентаеновой жирных кислот и содержащих 20-членную углеродную цепь (эйкозаноиды). Простагландины являются медиаторами с выраженным физиологическим эффектом. Наиболее активны простаглицлин и простагландины PGE2 и PGF2 α .

Простаглицлин (простаглицлин I2, PGI2) опосредует бронходилатацию, вазодилатацию и ингибирование агрегации тромбоцитов.

В зависимости от взаимодействия с различными рецепторами PGE2 способен вызывать: вазодилатацию, бронхоконстрикцию или бронходилатацию, сокращение или расслабление гладкой мускулатуры ЖКТ, снижение секреции кислоты и повышение секреции слизи желудком, гипералгезию, пирогенный эффект, сокращение матки, угнетение липолиза.

PGF2 α стимулирует бронхоконстрикцию и сокращение матки.

Тромбосан A2 (TXA2) секретируется тромбоцитами, является артериальным констриктором и вызывает агрегацию тромбоцитов, способствуя развитию артериальной гипертензии и коагуляционных нарушений. Тромбосан B2 является неактивным продуктом метаболизма тромбосана A2 [4–6].

Эффекты продуктов функционирования ЦОГ в организме человека с учетом наибольшей важности в их осуществлении определенных биологически активных веществ представлены в табл. 1.

ЦОГ-1 осуществляет свои функции непрерывно и ингибируется неселективными нестероидными

Адрес для переписки с авторами:

Никонов Вадим Владимирович

E-mail: nikonov_vv@mail.ru

© Курсов С.В., Никонов В.В., 2016

© «Медицина неотложных состояний», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

противовоспалительными средствами (НПВС), что обуславливает развитие значительного количества неблагоприятных эффектов: бронхоспазма, ульцерогенеза, появления боли в ушах, задержки воды в организме. ЦОГ-2 является индуцибельным ферментом, скорость синтеза которого изменяется в зависимости от условий существования организма, а регуляция осуществляется на генетическом уровне под действием индукторов, в роли которых выступают соответствующие субстраты и метаболиты, то есть начинает функционировать при определенных ситуациях, например при воспалении. ЦОГ-2 экспрессируется макрофагами, синовиоцитами, фибробластами, гладкой сосудистой мускулатурой, хондроцитами и эндотелиальными клетками после индуцирования их цитокинами или факторами роста. Ингибирование ЦОГ-2 рассматривается как один из основных механизмов противовоспалительной активности НПВС, так как при селективном ингибировании данной ЦОГ-2 можно значительно уменьшить количество побочных эффектов,

сопутствующих ингибированию ЦОГ-1 [2, 3, 8]. Сравнение свойств изоформ ЦОГ представлено в табл. 2.

Неблагоприятные эффекты при назначении ингибиторов ЦОГ во многом обусловлены увеличением синтеза лейкотриенов, так как в этом случае начинает преобладать синтез продуктов липоксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты (рис. 1).

Лейкотриены представляют семейство медиаторов воспаления, продуцируемых лейкоцитами из арахидоновой и эйкозапентаеновой жирных кислот. Наиболее важными являются LTA₄, LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄, LTF₄.

Они могут реализовать свои эффекты через специальные рецепторы (CysLT- и LTB₄-рецепторы). Лейкотриены опосредуют хемотаксис нейтрофилов, экссудацию плазмы, сокращение паренхимы легких, бронхоконстрикторные и вазоконстрикторные реакции, повышают тонус гладких мышц ЖКТ. Развитие аспириновой астмы как раз обусловлено

Таблица 1. Биологические эффекты простаноидов [7]

Ткань/орган	Медиаторы	Эффекты
Сердечно-сосудистая система	TXA ₂ , PGI ₂ TXA ₂ PGE ₂ , PGI ₂ TXA ₂ , PGF _{2α} PGE ₂ , PGI ₂	Тромбоз, агрегация тромбоцитов Увеличение сосудистой проницаемости Артериальная вазодилатация Венозная вазоконстрикция Раскрытое состояние фетального артериального протока
Дыхательная система	PGE ₂ PGF _{2α} , TXA ₂	Бронходилатация Бронхоконстрикция
Почки	PGE ₂ , PGI ₂ PGE ₂ , PGI ₂ PGE ₂	Регуляция почечного кровотока и гломерулярной фильтрации Высвобождение ренина Подавление эффекта антидиуретического гормона
Желудочно-кишечный тракт	PGE ₂ , PGI ₂	Цитопротекция
ЦНС	PGE ₂ PGE ₂ , PGI ₂ PGD ₂	Лихорадка Боль Сон
Иммунная система	PGE ₂ , PGI ₂	Угнетение активации и пролиферации Т- и В-лимфоцитов
Женская репродуктивная система	PGE ₂ , PGF ₂	Сокращение матки
Мужская репродуктивная система	PGE ₂ , PGF _{2α}	Фертильность

Таблица 2. Сравнение свойств ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [9]

Циклооксигеназа-1	Циклооксигеназа-2
Синтезируется в организме непрерывно	В норме клетками не продуцируется
Индукции для синтеза не требуется	Продукция стимулируется провоспалительными цитокинами и факторами роста
Может производиться практически всеми клетками	Вырабатывается только специальными клетками
Концентрация ЦОГ-1 в организме стабильна	Начинает продуцироваться после стимуляции; концентрация нарастает вместе с активностью воспаления
Продуцирует простагландины для поддержания нормальных функций организма. Например: увеличение продукции слизи стенкой желудка, регуляция кислотности желудочного сока, экскреции воды почками, гемостаза	Продуцирует простагландины, участвующие в реализации воспалительного ответа. Например: обуславливает появление боли, лихорадки, повышение сосудистой проницаемости с образованием отеков

гиперпродукцией лейкотриенов [4–6]. Другие неблагоприятные эффекты и осложнения обусловлены дефицитом самих простагландинов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса, свертывающей системы крови, поддержании проходимости бронхов, почечного кровотока, водно-солевого обмена, защите слизистой желудочно-кишечного тракта и других физиологических процессах [10–12].

Изложенное выше представление о роли обеих изоформ ЦОГ в физиологии и патогенезе воспаления является наиболее распространенным. Однако в идеальную схему указанной концепции укладываются далеко не все факты. Показано, что в головном мозге, почках и костной ткани ЦОГ-2 продуцируется непрерывно, то есть в этих органах она представляет конститутивный фермент, а при патологии включается индуцированная работа фермента. Предполагается, что ЦОГ-2 является также конститутивной для органов женской репродуктивной системы. В настоящее время уже имеется достаточно большое количество новых научных данных, свидетельствующих о том, что в механизмах воспаления принимают участие обе изоформы ЦОГ. Начало воспалительного процесса нередко инициируется эффектами ЦОГ-1. А эффекты индукции ЦОГ-2 вступают в силу через несколько часов после реализации эффектов ЦОГ-1. Поэтому и ингибиторы ЦОГ-1, и ингибиторы ЦОГ-2 проявляют четкое противовоспалительное действие. Основная же роль в механизмах воспаления принадлежит ЦОГ-2. В частности, продукция провоспалительного PGE2 на 25 % обусловлена работой ЦОГ-1 и на 75 % — активацией ЦОГ-2 [13].

Также имеется большое количество данных о том, что на самом деле разделение продуктов работы ЦОГ на провоспалительные и противовоспалительные медиаторы также является весьма условным. У всех простагландинов обнаруживаются как одни, так и другие эффекты. Таким образом, продукция простаноидов представляется не только одним из механизмов патогенеза, но и обязательным компонентом защитно-приспособительных реакций, развивающихся в организме в результате действия патогенного фактора и функционирующих в нем в процессе болезни. Эффекты ЦОГ-2 в острой фазе заболевания имеют выраженную провоспалительную ориентацию, тогда как в фазе разрешения работа фермента в большей степени обеспечивает противовоспалительное действие. Поэтому на-

значение ингибиторов ЦОГ-2 в разрешительную стадию воспаления увеличивает его продолжительность [13–15].

Изоформы ЦОГ как мишень действия НПВС. Побочные эффекты при приеме НПВС

Факт угнетения воспаления аспирином посредством угнетения синтеза простаноидов был установлен в 1971 г. Джоном Робертом Вейном, тогда как чистая ЦОГ-2 получена только в 1988 г. С этого времени и началась работа над созданием НПВС с выраженной селективностью по отношению к ЦОГ-2.

Однако в лечебной практике продолжают широко использоваться НПВС с выраженной и умеренной селективностью действия по отношению к ЦОГ-1, а также препараты с равноценным антагонизмом к изоформам фермента [16–18]. Классификация НПВС по этому принципу с представлением наиболее часто используемых препаратов представлена в табл. 3.

Продолжение активного использования НПВС с тропностью к ЦОГ-1 обусловлено наличием у многих представителей этих групп выраженного противовоспалительного действия. С учетом силы этого действия НПВС целесообразно подразделить на препараты с выраженной и слабой активностью.

Представителями НПВС с выраженной противовоспалительной активностью являются: ацетилсалициловая кислота, лизинмоноацетилсалицилат, дифлунизал, фенилбутазон, клофезон, индометацин, сулиндак, этодолак, диклофенак, пироксикам, теноксикам, лорноксикам, мелоксикам, набуметон, ибупрофен, напроксен, флурбипрофен, кетопрофен, тиапрофеновая кислота, фенпрофен, целекоксиб.

К НПВС со слабой противовоспалительной активностью относятся: мефенамовая кислота, этофенамат, метамизол, аминифеназон, пропифеназон, кеторолак, парацетамол.

НПВС обеспечивают анальгетический, жаропонижающий и противовоспалительный эффекты. Другие эффекты, описанные в литературе, включающие изменение высвобождения и метаболизма брадикинина, гистамина, серотонина, стабилизацию лизосомальных мембран, не обусловлены взаимодействием НПВС с ЦОГ и непостоянны. Такие эффекты обнаруживаются у незначительной части препаратов [16–18].

Неблагоприятные эффекты, о которых предупреждает Food & Drug Administration США, включают:

1) серьезные побочные эффекты: сердечный приступ, инсульт, артериальную гипертензию, сердечную недостаточность с задержкой жидкости в организме, ренальную дисфункцию, включая ОПН, кровотечения из язв желудка и кишечника, анемию, угрожающие кожные реакции (синдромы Лайелла и Стивенса — Джонсона), печеночную дисфункцию,

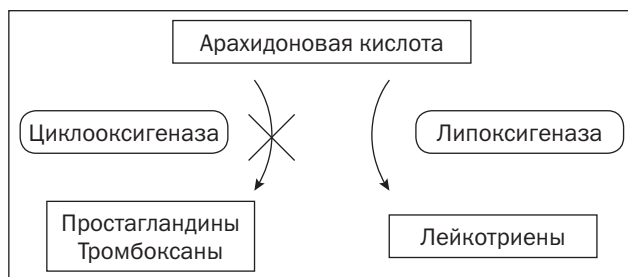


Рисунок 1. Схема изменения метаболизма арахидоновой кислоты при применении НПВС

включая печеночную недостаточность, приступы бронхиальной астмы у страдающих астмой;

2) другие побочные эффекты: гастралгию, запоры, диарею, метеоризм, изжогу, тошноту, рвоту, головокружение и пространственную дезориентацию [11].

По современным представлениям, положительные терапевтические эффекты НПВС связаны с их способностью ингибировать ЦОГ-2, в то время как наиболее часто встречающиеся побочные эффекты (поражение ЖКТ, почек, нарушение агрегации тромбоцитов и др.) — с подавлением активности ЦОГ-1. Действительно, среди наиболее широко используемых НПВС препараты, более селективные в отношении ЦОГ-2, чем ЦОГ-1, в 3–4 раза реже вызывают осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, чем менее селективные [19]. Однако практика применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 вскрыла новые проблемы [20].

Использование в клинической практике коксибов (селективных блокаторов ЦОГ-2) показало, что их действие на организм ассоциировано с угнетением продукции простаглицина (PGI₂), который является антагонистом тромбоксана A₂ (TXA₂), снижая агрегацию тромбоцитов, вызывая вазодилатацию и усиливая антикоагулянтное действие гепарина. В то же время продукция самого TXA₂ снижается незначительно, что и создает угрозу возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Дефицит PGI₂ определяет формирование эндотелиальной дисфункции [8, 21, 22].

В 2008 г. были опубликованы данные клинического исследования, включавшего 7636 пациентов, в котором изучался риск развития инсульта у принимавших неселективные и селективные ингибиторы ЦОГ. Отдел эпидемиологии и биологической статистики университета Эразма Роттердамского в Нидерландах выявил «значительное повышение риска развития инсульта (как ишемического, так и геморрагического) при приеме рофекоксиба» [23]. Эти данные были подтверждены в более масштабном исследовании во главе с С.Л. Roumie (2008), где в результате анализа данных 336 906 лиц было выявлено, что прием рофекоксиба и вальдекоксиба достоверно увеличивал риск развития инсульта [24]. В 2009 г. С.Л. Roumie и его коллеги выявили достоверное повышение частоты случаев проявления сердечно-сосудистых заболеваний при приеме рофекоксиба и вальдекоксиба в сравнении с лицами, которые не употребляли НПВС, а также с теми, кто

получал целекоксиб, ибупрофен, напроксен или диклофенак [25].

В обзоре E. Dayani и K. Islam (International Drug Development Consultants Corporation, США, 2008) указывается, что на самом деле все ингибиторы ЦОГ обладают определенной сердечно-сосудистой токсичностью. Ее проявления и последствия многообразны и включают развитие острого инфаркта миокарда, отеков, тромбозов и тромбоэмболических осложнений, дестабилизацию кровяного давления, а также смерть. Вероятность возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий дозозависима, но разная для каждого из лекарственных препаратов. Так, низкие дозы аспирина уменьшают риск развития острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта благодаря реализации антитромбоцитарного эффекта, но при увеличении дозы защитный эффект сменяется нарастанием риска развития инфаркта миокарда, нарушений сердечного ритма и проводимости. Риск развития повторного инфаркта миокарда и внезапной смерти при применении селективных и неселективных ингибиторов ЦОГ-2 увеличивается [26–28].

ЦОГ-3 и эффекты парацетамола. Какие НПВС достигнут головного мозга?

Современные представления об этом энзиме весьма противоречивы. В большинстве современных литературных источников ЦОГ-3 представляется в качестве энзима, продукция которого кодируется геном, ответственным за производство простагландинэндопероксида синтазы-1 (ЦОГ-1). Официальная концепция, учитывающая наличие 2 изоформ ЦОГ, не объясняет аспекты иммунного ответа на лихорадку и воспаление, а также тот факт, что такой широко применяемый препарат, как парацетамол, оказывая обезболивающее и противовоспалительное действие, между тем не обладает противовоспалительным эффектом [29, 30].

В 1972 г. R. Flower и J. Vane обнаружили, что парацетамол ингибировал ЦОГ в гомогенатах головного мозга собаки более эффективно, чем в гомогенатах селезенки. Это послужило основанием гипотезы о наличии двух форм фермента, которые по-разному чувствительны к действию НПВС [31]. В 2000 г. R. Botting сообщила о результатах своих исследований, в которых было показано, что парацетамол угнетает синтез простагландинов в почках, но не угнетает его в тромбоцитах и слизистой

Таблица 3. Классификация НПВС по селективности действия по отношению к изоформам ЦОГ [17]

Селективность действия по отношению к изоформам ЦОГ	Действующие вещества
Выраженная селективность по отношению к ЦОГ-1	Аспирин, индометацин, кетопрофен, пироксикам, сулиндак
Умеренная селективность по отношению к ЦОГ-1	Диклофенак, ибупрофен, напроксен
Равноценный антагонизм по отношению к ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Лорноксикам, декскетопрофен
Умеренная селективность по отношению к ЦОГ-2	Этодолак, мелоксикам, нимесулид, набуметон
Выраженная селективность по отношению к ЦОГ-2	Целекоксиб, рофекоксиб, парекоксиб, эторикоксиб

желудка. В связи с тем, что парацетамол оказался очень слабым ингибитором известных изоформ ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) *in vitro*, но проявлял активное действие в гомогенатах органов и тканей животных, было сделано предположение о существовании более чем 2 изоформ ЦОГ [32]. Впервые же в чистом виде вещество, которое считается ЦОГ-3, было выделено коллективом исследователей во главе с N. Chandrasekharan (2002), включая авторитетного специалиста в области биохимии и физиологических эффектов ЦОГ Даниэля Симмонса [30]. В процессе исследования была установлена чувствительность всех имеющихся изоформ ЦОГ к различным НПВС. Эти результаты приводятся в табл. 4.

При детальном рассмотрении табл. 4 обращает на себя внимание, что в большинстве случаев для угнетения функции ЦОГ-1 и ЦОГ-2 потребовалась концентрация НПВС, которая в 100–1000 раз превышала ту, которая была необходима для ингибирования ЦОГ-3. Следовательно, для достижения обезболивающего и противовоспалительного эффекта, обусловленного блокированием функции ЦОГ-3 в головном мозге, потребуются значительно меньшие дозы НПВС, чем в тех случаях, когда ставится задача получения противовоспалительного эффекта.

Однако указанные результаты представляют эффекты угнетения изоформ ЦОГ в условиях *in vitro*. В организме животных и человека способность НПВС ингибировать ЦОГ-3 в ЦНС значительно ограничена их способностью проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Известно, что карбоксилированные НПВС плохо проходят через ГЭБ [30, 33]. Это значит, что, например, при устранении центрального лихорадки для прохождения через ГЭБ потребуются значительно большие дозы таких препаратов, чем для достижения противовоспалительного действия «на периферии». Увеличение же дозы НПВС ассоциировано с ростом количества побочных эффектов.

К карбоксилированным НПВС относятся: ацетилсалициловая кислота, производные индолук-

сусной кислоты (индометацин, сулиндак), производные фенилуксусной кислоты (диклофенак), производные пропионовой кислоты (ибупрофен, кетопрофен, декскетопрофен, напроксен), производные гетероарилуксусной кислоты (кеторолак) [34–36].

Не содержат карбоксильных групп и хорошо проходят через ГЭБ: парацетамол, метамизол, оксикамы (пироксикам, лорноксикам, мелоксикам), производные сульфонамида — коксибы (целекоксиб) и сульфонанилида (нимесулид) [37–39].

Парацетамол обеспечивает развитие анальгезии за счет уменьшения продукции в головном мозге PGE2. Индуцированная парацетамолом гипотермия также обусловлена снижением синтеза PGE2. Этот эффект не отмечен у животных с отсутствием генов, отвечающих за продукцию ЦОГ-1, но не ЦОГ-2. В тестах стимуляции простагландиновых рецепторов с помощью интраперитонеального введения уксусной кислоты, индуцирующей высвобождение PGI2, так же как и при введении илопроста (синтетического аналога PGI2), диклофенак в обоих случаях оказывал более быстрое и продолжительное противовоспалительное действие, чем парацетамол. А синтез PGE2 в головном мозге эффективно блокировался парацетамолом, но не диклофенаком натрия. Таким образом, доказывают, что ни одна из известных изоформ ЦОГ (как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2) не может быть главной мишенью фармакологического действия парацетамола. Концепция наличия ЦОГ-3 и ее высокой чувствительности к действию парацетамола является наиболее широко распространенной, но поддерживается далеко не всеми специалистами [40].

G.G. Graham и K.F. Scott (2005) указывают на то, что парацетамол, являясь относительно слабым ингибитором синтеза простагландинов в поврежденных тканях, между тем значительно угнетает их синтез в интактных тканях уже в небольших терапевтических концентрациях, где ЦОГ-2 может функционировать как конститутивный фермент. В то же время парацетамол обеспечивает фармакологиче-

Таблица 4. IC50 (концентрация полумаксимального ингибирования) — показатель эффективности НПВС при ингибировании изоформ ЦОГ, ммоль/л [30]

Вещество (НПВС)	ЦОГ-1	ЦОГ-2	ЦОГ-3
Парацетамол	> 1,0	> 1,0	460
Аминофеназон	> 1,0	> 1,0	688
Феназон	> 1,0	> 1,0	863
Аспирин	10	> 1,0	3,1
Диклофенак	0,035	0,041	0,008
Метамизол	350	> 1,0	52
Ибупрофен	2,4	5,7	0,24
Индометацин	0,01	0,66	0,016
Фенацетин	> 1,0	> 1,0	102
Кофеин	> 1,0	> 1,0	> 1,0
Талидомид	> 1,0	> 1,0	> 1,0

Примечание: названия веществ (кроме аспирина) заменены на принятые международные.

ские эффекты, сходные с действием селективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов). Эти данные подтверждает группа исследователей во главе с В. Кис (2005). Они показали, что парацетамол эффективно блокировал воспалительный синтез PGE₂, вызванный введением липополисахарида, который индуцирует активацию ЦОГ-2, но не ЦОГ-1 и не ЦОГ-3. При рассмотрении этих результатов имеются основания полагать, что на самом деле парацетамол проявляет антагонизм по отношению к ЦОГ-2 [41, 42].

Преимущества и недостатки парацетамола

До сих пор парацетамол является наиболее часто назначаемым медикаментом во всем мире у пациентов всех возрастных групп и представляет первую ступень в этапах обеспечения обезболивания, рекомендованных экспертами ВОЗ. Это препарат первой линии для борьбы с болью и лихорадкой, играющий важную роль в обеспечении мультимодальной анальгезии [43–45]. Эффект анальгезии после внутривенного введения парацетамола появляется через 5 минут, достигает максимума через 40–60 минут и продолжается в течение 4–6 часов [46].

Превращение арахидоновой кислоты под влиянием ЦОГ в простаноиды представляет двухступенчатый процесс. Сначала под влиянием ЦОГ происходит образование очень нестабильного PGG₂, который превращается в стабильный PGH₂ под влиянием фермента пероксидазы. Парацетамол непрямым образом угнетает активность пероксидазы, и синтез простагландинов уменьшается. Чем слабее активность пероксидазы в данном органе (ткани), тем эффективнее сработает парацетамол. Поэтому препарат хорошо угнетает воспалительную реакцию в органах и тканях с низкой пероксидазной активностью и очень слабо угнетает воспаление там, где активность пероксидазы будет высокой. Наиболее низкая активность пероксидазы отмечается в головном мозге, поэтому здесь необходимый фармакологический эффект парацетамола будет лучше всего выражен. С учетом высокой проходимости через ГЭБ парацетамол особенно хорош для устранения центростенной лихорадки (но не лихорадки, появляющейся в результате воспаления на периферии!) [46, 47]. Схема этих событий представлена на рис. 2.

Регуляция действия пероксидазы осуществляется с помощью ионов металлов — марганца, цинка, меди, кальция и др. Их присутствие влияет на соотношение собственно пероксидазной, оксидазной и оксигеназной активности. Ингибиторами пероксидазы являются цианиды и хелаты. С помощью хелатов, таких как ЭДТА, лимонная кислота и ее соли, можно предотвратить окислительные реакции, поэтому в их присутствии достигается усиление эффектов парацетамола [46–48].

Парацетамол демонстрирует аналогичную по качеству анальгезию в сравнении с эффектами других НПВС (включая ибупрофен, диклофенак, кеторо-

лак и парекоксиб) при использовании последних в стандартных дозировках, а также не уступает умеренным дозам опиоидов (10 мг морфина внутривенно или $6,6 \pm 1,2$ мг/кг промедола в сутки) и не имеет их побочных эффектов (угнетение дыхания, тошнота, рвота, высвобождение гистамина, угнетение моторики ЖКТ, спазм сфинктера Одди, задержка мочи) [49–51].

Являясь средством для обезболивания первой линии, парацетамол, применяемый в комбинации с другими анальгетическими агентами (ибупрофен, кодеин, трамадол, кофеин), улучшает качество их действия с минимальным риском появления неблагоприятных реакций [47, 48].

Использование парацетамола для послеоперационного обезболивания ассоциировано с очень низкой стоимостью лечения при его высокой эффективности. В табл. 5 приводятся данные изучения стоимости, эффективности и коэффициента «стоимость/эффективность» при проведении периоперационного обезболивания с помощью различных медикаментов в университетской клинике Сан-Паоло.

Таким образом, парацетамол, обладая умеренной анальгетической активностью, имеет низкую стоимость. Применение парацетамола обеспечивает эффективное устранение боли и лихорадки и не создает риска развития побочных эффектов **опиоидов**:

- ухудшения функции сознания;
- депрессии функции внешнего дыхания;
- наркотической зависимости;
- тошноты и рвоты;
- бронхоспастических реакций;
- резкого снижения сосудистого тонуса;
- спазма сфинктера Одди и нарушения дренирования желчных путей;
- угнетения моторики кишечника;

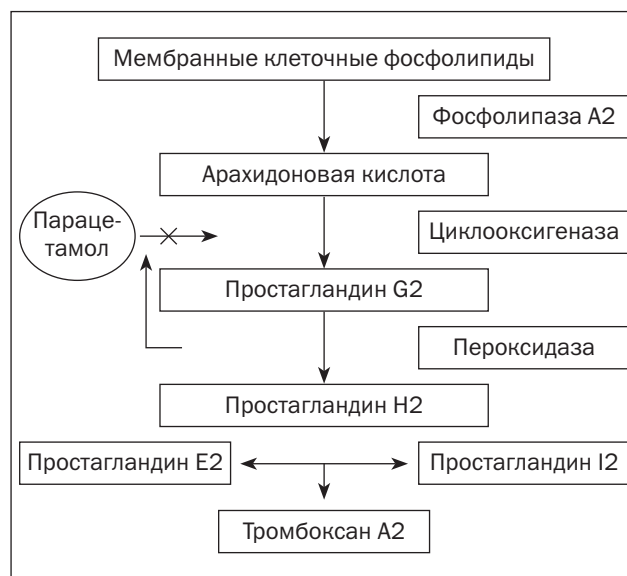


Рисунок 2. Схема образования простагландинов под влиянием ЦОГ и эффекты пероксидазы и парацетамола [43]

Таблица 5. Стоимость, эффективность и коэффициент «стоимость/эффективность» обезболивания при использовании различных схем и препаратов [52]

Препараты для обезболивания	Стоимость обезболивания, \$	Эффективность обезболивания, % отсутствия рецидива	Стоимость/эффективность
Кодеин 30 мг + парацетамол 500 мг <i>per os</i> + кетопрофен 100 мг в/м	8,047	26,20	307,13
Кетопрофен 100 мг в/м	4,566	7,70	592,98
Пропоксифен 77 мг + аспирин 325 мг <i>per os</i> + кетопрофен 100 мг в/м	7,902	30,00	263,40
Кодеин 30 мг + парацетамол 500 мг <i>per os</i>	5,783	30,00	192,76

— дизурических явлений (спазм сфинктера мочевого пузыря, мочеточников);

— усиления высвобождения гистамина и других НПВС:

— развития эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки с дальнейшим острым желудочно-кишечным кровотечением;

— бронхоспазма за счет увеличения продукции лейкотриенов (аспириновой астмы);

— нарушений свертывающей системы крови.

Парацетамол хорошо проходит через ГЭБ, поэтому может быть успешно использован у пациентов с повреждениями головного мозга различной этиологии для устранения центрального лихорадки, не индуцируя при этом манифестации судорожной активности. Следовательно, инфузии парацетамола могут быть показаны:

— пациентам с тяжелой черепно-мозговой травмой;

— больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения;

— пациентам с инфекционными поражениями головного мозга и его оболочек;

— больным с тяжелыми проявлениями гипоксической энцефалопатии различного происхождения (после остановки сердца, на фоне осложнений эпилептического статуса, при поражении головного мозга электрическим током, на фоне последствий странгуляционной асфиксии, утопления и др.) — там, где имеет место формирование мезенцефального гиперметаболического синдрома.

Препарат давно широко используется для купирования приступов мигрени, а в настоящее время — в составе схем мультимодальной анальгезии [43, 47, 48].

Недостатком парацетамола является, прежде всего, гепатотоксичность. Она обусловлена действием его хиноновых метаболитов в условиях дефицита глутатиона. Гепатотоксичность парацетамола является главной причиной формирования синдрома острой печеночной недостаточности в США и Западной Европе. Причем около 300 000 случаев острой печеночной недостаточности в год приходится только на США. В 42 % случаев причиной манифестации гепатотоксичности парацетамола выступает его передозировка, поскольку

парацетамол очень часто представляет один из компонентов комбинированных лекарственных препаратов, предназначенных для лечения простуды, гриппа, головной боли, мышечных болей, невралгий и другой патологии. В настоящее время FDA США ограничило содержание парацетамола в комбинированных препаратах до 325 мг на единицу [53–55].

Имеется серьезный риск поражения печени, если однократная суточная доза парацетамола составляет:

— 7500–10 000 мг у взрослых;

— 150 мг/кг у детей;

— 200 мг/кг у здоровых детей в возрасте 1–6 лет.

При подозрении на появление гепатотоксичности необходимо контролировать: функцию сознания, активность аминотрансфераз и щелочной фосфатазы в крови, концентрацию в плазме крови билирубина и его фракций, уровень протромбина, уровень гликемии, активность липазы и альфа-амилазы при наличии болей в животе, сывороточный хорионический гонадотропин (у женщин), уровень в плазме крови салицилатов (если они также назначались), концентрацию аммиака в плазме крови и показатели кислотно-основного состояния организма.

Для лечения больных с токсическими гепатитами, вызванными приемом парацетамола, используют первую ударную дозу N-ацетилцистеина внутривенно капельно 140 мг/кг. Затем используются 17 доз по 70 мг/кг. Инфузии проводятся каждые 4 часа. Общая продолжительность терапии обычно составляет 72 часа. Применение N-ацетилцистеина значительно уменьшает тяжесть течения гепатита и снижает летальность. N-ацетилцистеин может быть также использован для профилактики развития гепатотоксичности при лечении парацетамолом [53, 54, 56].

Рекомендованные дозы парацетамола составляют 325–650 мг каждые 4–6 часов при пероральном применении для взрослых (максимум 4000 мг в сутки и не более 2000 мг у пациентов с ожидаемым эффектом гепатотоксичности). Для детей: 10–15 мг/кг каждые 4–6 часов с максимальной суточной дозой 75 мг/кг [54]. FDA продолжает мониторинг результатов применения парацетамола.

Список литературы

1. Norregaard R. Physiology and pathophysiology of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in the kidney / R. Norregaard, T.H. Kwon, J. Frokiaer // *Kidney Research and Clinical Practice*. — 2015. — Vol. 34. — P. 194-200.
2. Rouzer C.A. Cyclooxygenases: structural and functional insights / C.A. Rouzer, L.J. Marnett // *Journal of Lipid Research*. — 2008. — Vol. 50. — S. 29-34.
3. Simmons D.L. Cyclooxygenase Isozymes: The Biology of Prostaglandin Synthesis and Inhibition / D.L. Simmons, R.M. Botting, T. Hla // *Pharmacological Reviews*. — 2004. — Vol. 56, № 3. — P. 387-487.
4. Zreik T.G. The Prostaglandins: Basic Chemistry and Action / T.G. Zreik, H.R. Behrman / *Glowm; A Free Resource for Medical Professionals* [электронный ресурс] Update due 2016 / Режим доступа: http://www.glowm.com/section_view/heading/The%20Prostaglandins:%20Basic%20Chemistry%20and%20Action/item/312
5. King M.W. Introduction to the Eicosanoids / M.W. King // *The Medical Biochemistry Page* [электронный ресурс] Last modified: May 6, 2016 / Режим доступа: <http://themedicalbiochemistrypage.org/eicosanoids.php>
6. Serhan C.N. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology / C.N. Serhan // *Nature*. — 2014. — Vol. 510, Issue 7503. — P. 92-101.
7. Claria J. Cyclooxygenase-2 biology / J. Claria // *Current Pharmaceutical Design*. — 2003. — Vol. 9, № 27. — P. 2177-2190.
8. Roles of Cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 in Prostanoid Production by Human Endothelial Cells: Selective Up-Regulation of Prostacyclin Synthesis by COX-2 / G.E. Caughey, L.G. Cleland, P.S. Penglis [et al.] // *Journal of Immunology*. — 2001. — Vol. 167. — P. 2831-2838.
9. Cyclooxygenase and NSAIDs / University at Albany; State University of New York [электронный ресурс] / Режим доступа: http://www.albany.edu/faculty/cs812/bio366/Cyclooxygenase_ppt.pdf
10. Griffin R.M. Are Anti-Inflammatory Pain Relievers Safe for You? Here's help weighing the benefits and risks of NSAIDs, from aspirin to Celebrex / R.M. Griffin // *WebMD* [электронный ресурс] Medically updated August 2006 / Режим доступа: <http://www.webmd.com/osteoarthritis/features/are-nsaids-safe-for-you>
11. Medication Guide for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) (See the end of this Medication Guide for a list of prescription NSAID) / Food & Drug Administration USA [электронный ресурс] August 2007 / Режим доступа: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm089162.pdf>
12. Managing the Adverse Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs / P. Patrignani, S. Tacconelli, A. Bruno [et al.] // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 4, № 5. — P. 605-621.
13. Ricciotti E. Prostaglandins and inflammation / E. Ricciotti, G.A. Fitzgerald // *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*. — 2011. — Vol. 31, № 5. — P. 986-1000.
14. Anti-inflammatory effects of PGE2 in the lung: role of the EP4 receptor subtype / M.A. Birrell, S.A. Maher, B. Dekkak [et al.] // *Thorax*. — 2015. — Vol. 70, № 8. — P. 740-747.
15. Scher J.U. The anti-inflammatory effects of prostaglandins / J.U. Scher, M.H. Pillinger // *Journal of Investigative Medicine*. — 2009. — Vol. 57, № 6. — P. 703-708.
16. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Comparison / eMed Expert [электронный ресурс] Last updated: April 01, 2016 / Режим доступа: <http://www.emedexpert.com/compare/nsaids.shtml>
17. Страчунский Л.С. Нестероидные противовоспалительные средства / Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов / Смоленская государственная медицинская академия [электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/rus/all/metod/npvs/npvs.shtml>
18. Cryer B. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs / B. Cryer, M. Feldman // *American Journal of Medicine*. — 1998. — Vol. 104, № 5. — P. 413-421.
19. Насонов Е.Л. Современное учение о селективных ингибиторах ЦОГ-2: новые аспекты применения мелоксикама (Мовалиса) / Е.Л. Насонов // *Научно-практическая ревматология*. — 2003. — № 4 (68). — С. 87-91.
20. Solomon D.H. COX-2 selective inhibitors: Adverse cardiovascular effects / D.H. Solomon // *UpToDate* [электронный ресурс] Literature review current through: May 2016 / Режим доступа: <http://www.uptodate.com/contents/cox-2-selective-inhibitors-adverse-cardiovascular-effects>
21. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis / S. Trelle, S. Reichenbach, S. Wandel [et al.] // *British Medical Journal*. — 2011. — Vol. 342. — P. 7086.
22. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2 / Y. Cheng, S.C. Austin, B. Rocca [et al.] // *Science*. — 2002. — Vol. 296. — P. 539.
23. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke / M.D. Haag, M.J. Bos, A. Hofman [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 168, № 11. — P. 1219-1224.
24. Nonaspirin NSAIDs, cyclooxygenase 2 inhibitors, and the risk for stroke / C.L. Roumie, E.F. Mitchel, L. Kaltenbach [et al.] // *Stroke*. — 2008. — Vol. 39, № 7. — P. 2037-2045.
25. Non-aspirin NSAIDs, cyclooxygenase-2 inhibitors and risk for cardiovascular events-stroke, acute myocardial infarction, and death from coronary heart disease / C.L. Roumie, N.N. Choma, L. Kaltenbach [et al.] // *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*. — 2009. — Vol. 18, № 11. — P. 1053-1063.
26. Dajani E.Z. Cardiovascular and gastrointestinal toxicity of selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors in man / E.Z. Dayani, K. Islam // *Journal of Physiology & Pharmacology*. — 2008. — Vol. 59, Suppl. 2. — P. 117-133.
27. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction / G.H. Gislason, S. Jacobsen, J.N. Rasmussen [et al.] // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113, № 25. — P. 2906-2913.
28. Daily aspirin therapy: Understand the benefits and risks / Diseases and Conditions. Heart disease / Mayo Clinic [электронный ресурс] Nov. 03, 2015 / Режим доступа: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/heart-disease/in-depth/daily-aspirin-therapy/art-20046797>
29. Kama P.C.A. COX-3: uncertainties and controversies / P.C.A. Kama, A. Sob // *South African Journal of Regional Anaesthesia, Pain*. — 2011. — № 1 / SAJRAP [электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.edoc.co.za/modules.php?name = News&file = article&sid = 3349>
30. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression / N. Chandrasekharan, H. Dai, K. Roos [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 2002. — Vol. 99, № 21. — P. 13926-13931.
31. Flower R.J. Inhibition of Prostaglandin Synthetase in Brain explains the Anti-pyretic Activity of Paracetamol (4-Acetamidophenol) / R.J. Flower, J.R. Vane // *Nature*. — 1972. — Vol. 240. — P. 410-411.
32. Botting R.M. Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3? / R.M. Botting // *Clin. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 31, Suppl. 5. — S. 202-210.
33. Bovill J.G. Mechanisms of actions of opioids and non-steroidal anti-inflammatory drugs / J.G. Bovill // *Eur. J. Anaesthesiol.* — 1997. — P. 9-15.
34. Effect of aminophylline on aspirin penetration into the central nervous system in rats / V. Vasovic, B. Banic, V. Jakovljevic [et al.] // *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.* — 2008. — Vol. 33. — P. 23-30.
35. Mannila A.H. Central Nervous System Permeation of Ibuprofen, Ketoprofen and Indomethacin. In Vivo and In Situ Studies in Rats and Clinical Trials in Children / Doctoral dissertation [электронный ресурс] 2009 / Faculty of Pharmacy of the University of Kuopio / Режим доступа: http://epublications.uef.fi/pub/urn_isbn_978-951-27-1147-5/urn_isbn_978-951-27-1147-5.pdf
36. How readily does ketorolac penetrate cerebrospinal fluid in children? / E. Kumpulainen, H. Kokki, M. Laisalmi [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 48, № 4. — P. 495-501.
37. Acetaminophen distribution in the rat central nervous system / J.P. Courad, D. Besse, C. Delchambre [et al.] // *Life Sci.* — 2001. — Vol. 69. — P. 1455-1464.
38. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of dipyrrone metabolites after a single oral dose of dipyrrone / O. Cohen, E. Zylber-Katz, Y. Caraco [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 54, № 7. — P. 549-553.

39. Bernareggi A. The pharmacokinetic profile of nimesulide in healthy volunteers / A. Bernareggi // *Drugs*. — 1993. — Vol. 46. — P. 64-72.
40. Botting R. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol / R. Botting, S. Ayoub // *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. — 2005. — Vol. 72, № 2. — P. 85-87.
41. Graham G.G. Mechanism of action of paracetamol / G.G. Graham, K.F. Scott // *Am. J. Ther.* — 2005. — Vol. 12. — P. 46-55.
42. Kis B. Acetaminophen and the Cyclooxygenase-3 Puzzle: Sorting out Facts, Fictions, and Uncertainties / B. Kis, J.A. Snipes, D.W. Busija // *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*. — 2005. — Vol. 315. — P. 1-7.
43. Sharma C.V. Paracetamol: mechanisms and updates / C.V. Sharma // *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain (2013)* [електронний ресурс] / Режим доступу: <http://ceaccp.oxfordjournals.org/content/early/2013/10/10/bjaceaccp.mkt049.full>
44. Mattia C. What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen) / C. Mattia, F. Coluzzi // *Minerva Anesthesiol.* — 2009. — Vol. 75. — P. 644-653.
45. Jahr J.S. Intravenous acetaminophen: a review of pharmacoeconomic science for perioperative use / J.S. Jahr, P. Filocamo, S. Singh // *Am. J. Ther.* — 2013. — Vol. 20. — P. 189-199.
46. Onset of acetaminophen analgesia: comparison of oral and intravenous routes after third molar surgery / P.L. Moller, S. Sindet-Pedersen, C.T. Petersen [et al.] // *British Journal of Anaesthesia*. — 2005. — Vol. 94. — P. 642-648.
47. Smith H.S. Potential analgesic mechanism of acetaminophen / H.S. Smith // *Pain Physician*. — 2009. — Vol. 12. — P. 269-320.
48. Paracetamol: new vistas of an old drug / A. Bertolini, A. Ferrari, A. Ottani [et al.] // *CNS Drug Rev.* — 2006. — Vol. 12. — P. 250-275.
48. Пероксидаза / Лекції по ферментам / Joomla! Open Source Content Management [електронний ресурс] / Режим доступу: <http://food-chem.ru/leksii-po-fermentam/27-peroksidaza.html>
49. Randomised comparison of intravenous paracetamol and intravenous morphine for acute traumatic limb pain in the emergency department / M. Craig, R. Jeavons, J. Probert [et al.] // *Emerg. Med. J.* — 2012. — Vol. 29. — P. 37-39.
50. Intravenous acetaminophen reduces postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis / C.C. Arfel, A. Turan, K. Souza [et al.] // *Pain*. — 2013. — Vol. 154. — P. 677-689.
51. Георгиянц М.А. Опыт использования внутривенного парацетамола после ортопедических оперативных вмешательств / М.А. Георгиянц, Н.И. Волошин, В.И. Кривобок // *Травма*. — 2012. — Т. 13, № 4. — С. 77-80.
52. Secoli S.R. Cost-effectiveness analysis of the analgesic therapy of postoperative pain / S.R. Secoli, K.G. Padilha, J. Litvoc // *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. — 2008. — Vol. 16, № 1 / *SciFLOBrasil* [електронний ресурс] / Режим доступу: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692008000100007
53. O'Malley G.F. Acetaminophen Poisoning / G.F. O'Malley, R. O'Malley // *Merck Manual. Professional Version* [електронний ресурс] Last full review/revision May 2015 / Режим доступу: <http://www.merckmanuals.com/professional/injuries-poisoning/poisoning/acetaminophen-poisoning>
54. Lancaster E.M. Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review / E.M. Lancaster, J.R. Hiatt, A. Zarrinpar // *Arch. Toxicol.* — 2015. — Vol. 89, Issue 2. — P. 193-199.
55. FDA Drug Safety Communication: Prescription Acetaminophen Products to be Limited to 325 mg Per Dosage Unit; Boxed Warning Will Highlight Potential for Severe Liver Failure / FDA, U.S. Food & Drug Administration [електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm239821.htm>
56. Farrell S.E. Acetaminophen Toxicity / S.E. Farrell // *Medscape* [електронний ресурс] Updated: May 18, 2016 / Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/820200-overview>

Получено 14.05.16 ■

Курсов С.В., Ніконов В.В.

Харківська медична академія післядипломної освіти, кафедра медицини невідкладних станів і медицини катастроф, м. Харків, Україна

ЦИКЛООКСИГЕНАЗА:

фізіологічні ефекти, дія інгібіторів та перспективи подальшого застосування парацетамолу

Резюме. В аналітичному огляді надані сучасні погляди на особливості функціонування ферменту циклооксигенази (ЦОГ), функції простаноїдів та механізми дії нестероїдних протизапальних засобів, мішенню яких і є ЦОГ. Докладно розглянуто особливості фармакологічних ефектів парацетамолу — препарату, широке застосування якого з метою усунення больового синдрому та лихоманки триває. Висвітлено основні переваги

та недоліки парацетамолу. Розглянуто питання гепатотоксичності та потрібних заходів для її профілактики, а також сучасна схема лікування пацієнтів із гострими токсичними гепатитами, що викликані передозуванням парацетамолу.

Ключові слова: циклооксигеназа, простагландини, тромбосани, запалення, нестероїдні протизапальні засоби, парацетамол.

Kursov S.V., Nikonov V.V.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

CYCLOOXYGENASE:

Physiological Effects, Inhibitors Action and Perspectives of Paracetamol Usage

Summary. The analytical review presents current approaches to the peculiarities of functioning of the enzyme of cyclooxygenase (COX), prostanooids functioning as well as the mechanisms of the action of non-steroidal anti-inflammatory drugs targeting at COX. The paper also drills down the features of pharmaceutical effects of paracetamol, the drug which is still widely used in modern medicine to arrest a pain syndrome and to overcome fever. The main

benefits and drawbacks of paracetamol usage have been indicated. The review deals with the issue of hepatotoxicity, its necessary preventive measures and up-to-date scheme of treatment of patients with acute toxic hepatitis caused by paracetamol overdose.

Key words: cyclooxygenase, prostaglandins, thromboxanes, inflammation, non-steroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol.