

Лидер XXI века в лечении болевого синдрома

Н.Н. Козачок, М.Н. Селюк

Украинская военно-медицинская академия, Киев

Введение

Одним из ведущих клинических синдромов является боль, возникающая при различных патологиях. Болевой синдром может быть острым, но чаще всего имеет хронический характер. Распространенность этого синдрома, а также вызываемая им полная или частичная потеря трудоспособности определяют высокую актуальность и социальную значимость данной проблемы. Для успешного устранения болевого синдрома необходимо решение двух основных задач: эффект должен быть максимально быстрым, а лечение — максимально безопасным. Давно известна связь боли и воспаления. Незаменимыми для подавления воспаления, боли и лихорадки до сегодняшнего дня по-прежнему остаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они занимают особое место среди разнообразных групп препаратов, применяющихся для купирования болевого синдрома. Родонаучниками класса НПВП стали салицилаты растительного происхождения. Еще Гиппократ, ссылаясь на сведения из египетских папирусов, для лечения при лихорадке и боли применял отвар коры ивового дерева. Позже выяснилось, что активная субстанция этого отвара и есть салициловая кислота. После выделения из коры ивы салициловой кислоты НПВП прочно заняли свое место в медикаментозной терапии различных заболеваний, проявляющихся болью или воспалением. Во второй половине XIX в. французский фармаколог Шарль Фредерик Жерар присоединил к салицину, получаемому из ивой коры, ацетильную группу. Но лишь в конце XIX в. Феликс Хофман смог синтезировать ацетилсалициловую кислоту (АСК). И вот уже более 110 лет НПВП — неизменные лидеры в лечении болевых синдромов при различных патологиях.

Механизмы действия НПВП

Несмотря на длительное применение данных препаратов в лечении боли и воспаления, лишь в конце прошлого века группа исследователей во главе с Jone Vane открыла фундаментальный механизм действия нестероидных противовоспалительных («аспириноподобных») препаратов. Он связан с обратимой ингибицией активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ), регулирующего синтез простагландинов (ПГ) — важных медиаторов воспаления, боли и лихорадки.

Новым этапом в изучении механизма действия НПВП явилось открытие двух изоформ ЦОГ — ЦОГ-1 и -2. Это позволило классифицировать ненаркотические анальгетики не по их химическим свойствам, а по фармакологическим (ЦОГ-зависимым) механизмам действия (табл. 1).

Изучение ЦОГ-1 и -2 выявило, что эти изоферменты играют различную (хотя и перекрещивающуюся) роль в регуляции многих физиологических, адаптационных и патофизиологических процессов, протекающих в организме человека (Насонов Е.Л., 2001; 2003а) (схема).

Изоформы отличаются по ряду параметров, в частности по локализации в тканях и функциональной способности. ЦОГ-1 (конститутивная) присутствует в различных количествах практически во всех тканях и регулирует образование физиологических ПГ. ЦОГ-2 в норме практически не выявляется, но ее уровень возрастает в десятки и сотни раз при воспалении. Вместе с тем в некоторых тканях она играет роль физиологического фермента (мозг, почки, костная ткань, репродуктивная система). С другой стороны, существует мнение, что и ЦОГ-1 может быть, в свою

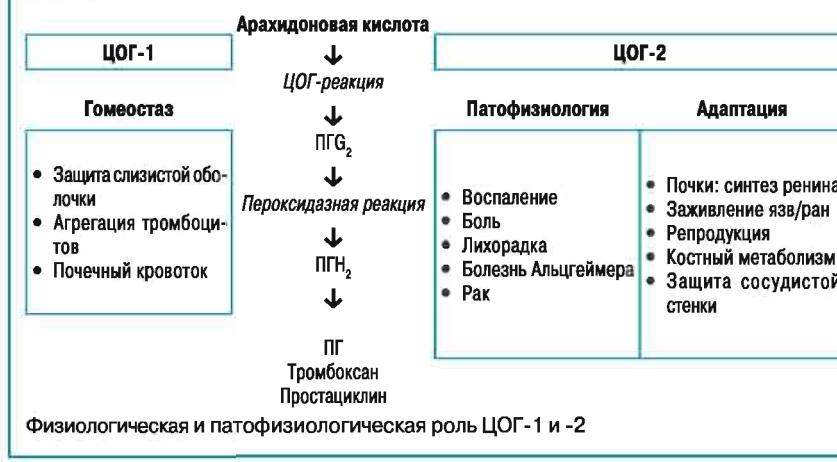
очередь, вовлечена в синтез провоспалительных ПГ (Martel-Pelletier J. et al., 2003). Также уже известно, что при подавлении активности обеих ЦОГ метаболизм арахидоновой кислоты через 5-липоксигеназный путь может даже увеличиться с естественным повышением продукции противовоспалительных ПГ и гастротоксических лейкотриенов (Brune K., 2004). При этом из двух изоформ ЦОГ в тромбоцитах образуется только ЦОГ-1. Соответственно только средства, ингибирующие ЦОГ-1, способны повлиять на синтез в них тромбоксана.

Исследования на здоровых добровольцах показали, что ингибиторы ЦОГ-2 (в частности целеоксиб) уменьшают общее (системное) образование простатоклина, который подавляет агрегацию тромбоцитов и является вазодилататором (оцененное по уровню экскреции его метаболитов с мочой). Соответственно, был сделан вывод, что в нормальных условиях (в здоровом сосуде) в клетках эндотелия индуцируется выработка ЦОГ-2 и что эта изоформа ЦОГ определяет уровень синтеза простатоклина в организме. Наиболее вероятным стимулом для активации экс-

Таблица 1 Классификация ненаркотических анальгетиков по фармакологическим (ЦОГ- зависимым) механизмам действия

Группа	Препарат
Неселективные ингибиторы ЦОГ	Диклофенак, ibuprofen, напроксен
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1	АСК в низких дозах (низкие дозы не обладают противовоспалительной и анальгезирующей активностью)
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2	Мелоксикам, нимесулид, этодолак
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2	Коксибы: целеоксиб, рофеоксиб, вальдекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб
Селективные ингибиторы ЦОГ-3	Парацетамол, метамизол натрий

Схема



прессии ЦОГ-2 эндотелием признано воздействие ламинарного тока крови (Mc-Adam B.F. et al., 1999).

Несколько позже был частично расшифрован механизм действия «простого» анальгетика парацетамола, точкой приложения которого оказалась еще одна изоформа ЦОГ (ЦОГ-3), преимущественно локализующаяся в клетках коры головного мозга. Открытие изоформ ЦОГ имело не только важное теоретическое, но и большое практическое значение. Прежде всего, это позволило объяснить причины эффективности и токсичности НПВП.

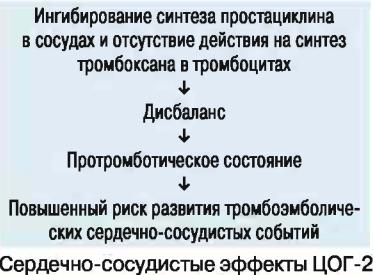
Терапевтическая активность НПВП связана с предотвращением развития или снижением интенсивности воспаления благодаря участию в метаболизме арахидоновой кислоты. Аналгезирующее действие НПВП опосредовано несколькими механизмами, однако в основном связано с угнетающим влиянием на синтез ПГ (PGE_2 , PGF_2 , PGI_2), вызывающих гиперальгезию путем повышения чувствительности ноцицепторов к химическим и механическим стимулам. Противовоспалительное действие может быть связано с торможением перекисного окисления липидов, стабилизацией мембран лизосом и торможением агрегации нейтрофильных гранулоцитов (нарушается высвобождение из них медиаторов воспаления). Обсуждаются дополнительные механизмы противовоспалительной и анальгезирующей активности НПВП как связанные, так и не связанные с ингибицией ЦОГ. К ним относят подавление функции нейтрофильных гранулоцитов и взаимодействия лейкоцитов с эндотелием сосудов, ингибицию активации фактора транскрипции NF-кБ (ядерный фактор «каппа-би» — nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells), регулирующего синтез провоспалительных медиаторов и др.

Все традиционные НПВП имеют ряд общих химических и фармакологических свойств. Будучи слабыми органическими кислотами, они хорошо абсорбируются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), сильно связываются с альбумином и имеют примерно одинаковый объем распределения. Гипоальбуминемия ведет к повышению концентрации свободного препарата в сыворотке крови и может обуславливать увеличение токсичности.

В последние десятилетия активно разрабатывается новый класс НПВП — так называемые специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2, которые должны обладать более низкой токсичностью по сравнению со стандартными НПВП. Действительно, по ряду параметров, в первую очередь это касается побочных эффектов со стороны ЖКТ, ингибиторы ЦОГ-2 имеют ряд преимуществ перед стандартными НПВП. Однако в последние годы появились новые факты о физиологической (или адаптационной) роли ЦОГ-2-зависимого синтеза ПГ (Насонов Е.Л., 2003б). Но все же остается актуальным и вопрос кардиоваскулярных эффектов НПВП. Как уже известно, в норме продукты арахидоновой кислоты — PGL_2 и тромбок-

сан A_2 — играют важную роль в регуляции сосудистого гомеостаза. Показано, что особенно значимые негативные «сосудистые» эффекты НПВП (высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2) отмечаются у лиц с повышенным риском кардиоваскулярных осложнений, например у пациентов пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями (arterиальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет), а также с воспалительными ревматическими болезнями, прежде всего системной красной волчанкой и ревматоидным артритом (Насонов Е.Л., 2003в). Полагают, что они могут снижать ЦОГ-2-зависимый синтез PGL_2 клетками сосудистого эндотелия, но не влияют на ЦОГ-1-зависимый синтез тромбоксана A_2 тромбоцитами, что потенциально может приводить к нарушению баланса PGL_2 /тромбоксан A_2 , а следовательно — к активации, агрегации и адгезии тромбоцитов и повышению риска тромбообразования (Cheng Y. et al., 2002; Грацианский Н.А., 2004) (рисунок).

Рисунок



Сравнительные клинические исследования неселективных и селективных НПВП (рофекоксиб, целеококсиб) показали значимость «сосудистых» эффектов (случаи инфаркта и инсульта) у лиц с повышенным риском кардиоваскулярных осложнений, что выдвинуло проблему дополнительного приема НПВП в процессе лечения профилактическими дозами АСК. Оказалось, что индометацин и ибuproфен могут конкурировать с АСК за связывание с активным центром ЦОГ-1 и отменять антиагрегантный эффект последней. Однако диклофенаку этот эффект не свойственен, то есть для больных, нуждающихся в лечении НПВП и имеющих фактор риска тромбоза, диклофенак может быть препаратом выбора. Учитывая тот факт, что не только ПГ, но и лейкотриены являются важными медиаторами, которые определяют гиперальгезию и воспаление, интересны данные, что диклофенак не только подавляет активность ЦОГ-1 и -2, но и моделирует липоксигеназный путь, подавляя высвобождение арахидоновой кислоты и, соответственно, лейкотриенов (Martel-Peltier J. et al., 2003; Brune K., 2004).

Более того, оказалось, что ингибиторы ЦОГ-2 блокируют некоторые формы экспериментального воспаления только в очень высоких дозах, в которых они теряют свои ЦОГ-2-специфические свойства, а в стандартных дозах не влияют на некоторые важные компоненты воспалительного процесса (лейкоцитарная инфильтрация и др.) (Wallace J.L., 1999; Simon L.S., 2000).

Именно эти свойства высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 заставляют медицинские сообщества ряда стран регламентировать прием данных препаратов (U.S. Food and Drug Administration (FDA), 2004). Согласно информации Британского медицинского журнала председатель Британского комитета по безопасности лекарств G. Duff в свое время разослав по электронной почте письма врачам Соединенного Королевства со следующей рекомендацией: «пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярной болезнью, которые лечатся любым из ингибиторов ЦОГ-2, следует при первой возможности перевести на альтернативное (не ЦОГ-2-селективное) средство» (Gottlieb S., 2005).

Следовательно, несмотря на появление нового класса противовоспалительных средств — специфических ингибиторов ЦОГ-2 — вряд ли клиническая практика сможет обойтись без широкого применения традиционных НПВП. Учитывая, что НПВП — препараты, которые в большинстве случаев принимают пациенты преклонного возраста и длительно, врачу необходимо учитывать не только эффект, но и возможность развития жизни угрожающих осложнений.

Диклофенак

Среди различных НПВП большой интерес вызывает препарат диклофенак, надежно занимающий позиции золотого стандарта. Этот препарат является одним из наиболее изученных НПВП, считается лучшим представителем этого класса и применяется уже более 25 лет. Сочетание выраженного противовоспалительного и обезболивающего эффектов при хорошей переносимости делают его одним из наиболее часто назначаемых и длительно принимаемых препаратов.

Диклофенак является органической кислотой со сравнительно низким pH, благодаря чему он активно связывается с белками плазмы крови и накапливается в очаге воспаления. Основным механизмом действия диклофенака, как и других НПВП, является подавление активности ЦОГ, ответственный за превращение арахидоновой кислоты в ПГ, простациклин, тромбоксан.

Положительные качества диклофенака обусловлены оптимальными физико-химическими и структурными характеристиками, способностью проникать и накапливаться в очагах воспаления. В литературе также обсуждаются вопросы об иммуномодулирующих свойствах диклофенака, благодаря которым происходит более быстрое купирование всех воспалительных процессов (Annadurai S. et al., 1998; Annadurai S. et al., 2002; Насонов Е.Л., 2003а).

Диклофенак является быстрым действующим и быстровыводящимся НПВП, что соответствует одному из современных требований к применению как неселективных, так и селективных ингибиторов ЦОГ-2. Отсутствие аккумуляции и энтеропеченочной рециркуляции, длительное накопление в области воспаления также относят к преимуществам фармакокинетики этого пре-

парату. Интерес к диклофенаку сохраняется в практической медицине, более того, возросло внимание к нему по соотношению польза/риск при сравнении с новыми селективными препаратами, появившимися в середине 90-х годов XX в.

На сегодня известно, что традиционные НПВП могут вызывать осложнения со стороны верхнего отдела ЖКТ, а селективные ингибиторы ЦОГ-2 снижают этот риск. Оставалось невыясненным, снижается ли риск осложнений при длительном применении ингибиторов ЦОГ-2 в сравнении с классическими НПВП со стороны нижнего отдела ЖКТ. В программе MEDAL проводилось сравнение частоты нежелательных эффектов НПВП у больных остеоартрозом и ревматоидным артритом, рандомизированных на длительный прием ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиба и диклофенака. Заранее был запланирован анализ нежелательных явлений со стороны нижнего отдела ЖКТ. Его результаты доложены в журнале «Gastroenterology». В данном исследовании большинство осложнений со стороны ЖКТ составили кровотечения, перфорация и непроходимость кишечника. Использование селективного ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиба не привело к более низкому риску этих осложнений в сравнении с традиционным НПВП диклофенаком. Риск нежелательных явлений со стороны нижнего отдела ЖКТ оставался устойчивым во времени, а главными факторами этого риска были возраст старше 65 лет, ранее перенесенные осложнения со стороны нижнего отдела ЖКТ и, возможно, сопутствующая антитромбозная терапия (Laine L. et al., 2008).

Следовательно, учитывая данные ряда исследований, врачу необходимо помнить общие факторы риска возникновения нежелательных реакций со стороны ЖКТ у пациентов, длительно принимающих НПВП (табл. 2). А для профилактики возникновения побочных эффектов со стороны ЖКТ необходимо применять препараты, снижающие продукцию соляной кислоты париетальными клетками (Reiga D.A., 2002) (табл. 3).

Индивидуальные различия в эффективности НПВП колеблются в широких пределах, поэтому на первое место выходят

препараты с максимальной эффективностью и с минимальным количеством побочных эффектов. Именно с этой целью в конце прошлого века в клиническую практику была введена новая соль диклофенака. Новая форма была синтезирована для более быстрого купирования болевого синдрома. Доказав высокую эффективность и хорошую переносимость, с конца прошлого века с успехом применяется структурный аналог диклофенака — его калиевая соль. Известно, что препараты калиевой соли при приеме внутрь быстрее достигают максимальной концентрации в плазме крови. Введение в молекулу диклофенака калия позволило достичь более быстрого проявления фармакологического эффекта приperorальной применении. Отличительной особенностью этой соли является хорошая растворимость в воде, что позволяет изготавливать лекарственную форму с немедленным высвобождением действующего вещества. Уже через 10 мин после применения диклофенак калия присутствует в крови и ингибирует высвобождение медиаторов воспаления, купируя, таким образом, боль (концентрация в крови достигает максимума через 40–50 мин после приема препарата). Полный анальгезирующий эффект диклофенака калия проявляется уже через 20–30 мин, в то время как при использовании иных НПВП эффект обычно развивается через 1–3 ч. При одинаковой эффективностиperorальная форма диклофенака калия действует также быстро, как внутримышечная инъекция диклофенака натрия. Длительность обезболивания составляет около 6 ч. Благодаря лучшему всасыванию и высокой степени биодоступности калиевая соль диклофенака обуславливает меньший раздражающий эффект на слизистую оболочку желудка.

Раптен Рапид

На отечественном рынке хорошо зарекомендовал себя препарат Раптен Рапид — калиевая соль диклофенака. Быстрое всасывание препарата в ЖКТ делает его пригодным для лечения острых, хронических болевых синдромов при ревматических болезнях, травмах, при купировании постоперационной и гинекологической боли.

Препарат оказывает стойкий анальгезирующий эффект значительно быстрее и продолжительнее, чем натриевая форма диклофенака и другие НПВП. Выраженность обезболивающего эффекта, а главное, быстрота наступления фармакологического действия определяет преимущество Раптена Рапида в купировании болевого синдрома. Все это сочетается с хорошей переносимостью препарата, обусловленной особенностями его фармакокинетики. В связи с этим Раптен Рапид может быть рекомендован для начальной терапии — быстрого купирования болевого синдрома в острый период с последующим переходом на другой анальгетик.

Благодаря таким свойствам, как быстрое всасывание (пиковая концентрация достигается через 40 мин), короткий период полувыведения (≈ 4 ч), отсутствие аккумуляции и энтеропеченочной рециркуляции, легкое проникновение и накопляемость в зоне воспаления, быстрое перераспределение в синовиальную жидкость, сбалансированная ингибиция ЦОГ-1 и -2, отсутствие риска осложнений, связанных с инъекционным введением препарата, Раптен Рапид обладает высокой эффективностью и низкой токсичностью.

На сегодняшний день ни один клиницист в своей повседневной практике не обходится без НПВП. Это хирурги, травматологи, гинекологи, оториноларингологи, стоматологи и, безусловно, все врачи терапевтического эвена. Каждый клинический случай требует особого подхода к проведению лечения. Порой важно очень быстро купировать болевой синдром (если речь идет о травме, операциях как больших, так и незначительных), иногда важно получить более длительный клинический эффект (хроническая боль при патологии суставов), а иногда необходимо потенцирование основного эффекта за счет применения локальных средств. Очень часто все эти этапы объединяются у одного пациента: травма — острая ситуация — операция — постоперационный период — реабилитация; обострение суставного синдрома — устранение острого воспаления и болевого синдрома — поддерживающая терапия. Учитывая наличие на фармацевтическом рынке чрезвычайно большого количества НПВП, очень важно у одного пациента применять препарат одного и того же производителя. Это гарантирует не только хороший клинический эффект и хорошую переносимость, а и приверженность пациента к лечению. Таким производителем, представившим на отечественный рынок высокоэффективные НПВП, является компания «Хемофарм» (Сербия). Диклофенак, представленный данной фармацевтической компанией, имеет формы рапид, ретард, гель и раствор для инъекций. Таким образом, у врача есть широкий спектр препаратов для применения в любой клинической ситуации или для рационального использования различных форм диклофенака при ступенчатой терапии болевого синдрома.

Так, когда необходим более быстрый противоболевой эффект (ушиб, растяже-

Таблица 2

Факторы риска повреждения слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки на фоне приема НПВП

Установленные	Вероятные
• Возраст >60 лет	• Длительность приема НПВП
• Язва или кровотечения в анамнезе	• Инфекция <i>H. pylori</i>
• Лечение глюкокортикоидами или антикоагулянтами	• Диспепсия на фоне приема НПВП в прошлом
• Высокие дозы НПВП или одновременное использование нескольких препаратов	• Тяжелое течение ревматоидного артрита с ограничением подвижности
• Сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца и др.)	• Курение

Таблица 3

Препараты для профилактики возникновения побочных эффектов со стороны ЖКТ

Препарат	Категория доказательства
Диспепсия	B
• Блокаторы H_2 -рецепторов (2 раза в день внутрь)	
• Ингибиторы протонного насоса (1 раз в сутки утром)	A
Активная фаза	
• Ингибиторы протонного насоса	A
Риск развития осложнений (профилактика)	
• Ингибиторы протонного насоса	

ние, при острой боли в спине, послеоперационной боли) необходимо применять **Раптен в форме раствора для инъекций (Раптен 75)**. Следует помнить, что продолжительность парентерального применения не должна быть длительной, не более 2 дней; при необходимости лечение продолжить **Раптен Рапид**, который также является препаратом для купирования острых болевых синдромов различной интенсивности.

При необходимости более длительного назначения препарата применяют **Раптен Ретард**, содержащий 100 мг диклофенака натрия. Это лекарственное средство принимается 1 раз в сутки, предпочтительное применение диклофенака в форме ретард — хронические болевые синдромы, в основном в ревматологической или травматологической практике. В ряде случаев препарат в форме геля дает возможность более быстрого и более эффективного уменьшения выраженности болевого синдрома, а также возможность применения таблетированных форм в более низких дозах.

В ряде случаев местное лечение может на определенный срок заменить средства общей терапии или сократить их применение, что особенно важно при наличии противопоказаний к лекарственным препаратам общего действия или их плохой переносимости. Препарат **Раптен Гель** является эффективным лекарственным средством для локальной терапии.

Препарат Раптен давно и успешно применяется на различных рынках мира. В нашей стране за достаточно короткий срок Раптен завоевал доверие врачей, подкрепленное результатами клинических исследований.

Выраженный противовоспалительный эффект Раптена и хороший профиль безопасности и переносимости при остеоартрозе коленных суставов показан в исследовании, проведенном в Харьковском государственном медицинском университете в 2007 г. (Біловол О.М. та співавт., 2007). Исследователи сравнивали время наступления анальгезирующего действия калиевой и натриевой солей диклофенака, а также изучали эффективность и переносимость терапии ретардной формой диклофенака натрия (Раптен Ретард) у больных остеоартрозом коленных суставов.

В 1-ю группу вошли 20 больных (12 женщин и 8 мужчин, средний возраст — 55,9±6,1 года, длительность заболевания — 6,3±2,5 года), которым был назначен диклофенак калия (Раптен Рапид). Во 2-ю группу вошли 18 больных (14 женщин и 4 мужчин, средний возраст — 56,3±4,2 года, длительность заболевания — 5,9±2,8 года), получавших инъекционную форму диклофенака натрия (Раптен 75).

После регистрации исходных данных проводили острую фармакодинамическую пробу (ОФП) с 50 мг *per os* диклофенака калия, с 75 мг диклофенака натрия в виде внутримышечной инъекции, после чего следовал курс лечения в суточной дозе соответственно 150 мг для диклофенака калия (по 50 мг *per os* 3 раза в сутки)

и 150 мг для диклофенака натрия (по 75 мг внутримышечно 2 раза в сутки) в течение 4 дней. Далее пациентам обеих групп назначали ретардную форму диклофенака натрия 100 мг однократно в сутки (Раптен Ретард) длительностью 10–14 дней. Показанием к назначению диклофенака являлось обострение болевого суставного синдрома при его интенсивности не менее 5 баллов (по 10-балльной шкале).

Анализ эффективности терапии проводили с учетом количественной оценки боли (в покое, при движении), нарушения функциональной активности и выраженности воспаления (в баллах от 0 до 10). В ОФП с калиевой и натриевой солью диклофенака оценку указанных параметров проводили через 20; 30; 40; 50 и 60 мин после первого приема и через 4 сут непрерывной терапии. По завершении всего курса лечения эффект оценивался раздельно пациентом и врачом. Кроме того, всем больным проводили мониторинг артериального давления, стандартные клинические, биохимические и диагностические исследования. Безопасность применения диклофенака оценивалась на основании данных о побочных эффектах, зафиксированных в течение курса лечения.

Анализ клинических параметров показал, что анальгезирующий эффект проявлялся очень быстро, уже после первого приема диклофенака (через 36,1±1,3 мин после введения диклофенака натрия и через 37,5±1,2 мин после приема диклофенака калия), что приводило к улучшению функциональной активности пациентов в обеих группах. Следует отметить, что динамика оцениваемых симптомов в течение всех этапов лечения была положительной и статистически значимой.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с остеоартрозом коленных суставов время наступления анальгезирующего эффекта таблетированной формы калиевой соли диклофенака сопоставимо с таковым при внутримышечном введении натриевой соли диклофенака. Терапия ретардной формой диклофенака натрия в течение 10–14 дней приводит к снижению выраженности болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом коленных суставов, повышению их функциональных возможностей при хорошем профиле безопасности и переносимости.

Заключение

Таким образом, несомненным преимуществом Раптена является не только его высокая клиническая эффективность и хорошая переносимость, но и многообразие лекарственных форм, включающих таблетки (быстрого и ретардного действия), раствор для парентерального введения, а также формы для локальной терапии (гель), что создает удобства при подборе индивидуальной дозы и способе применения препарата, а также дает возможность комбинации различных путей введения, что создает предпосылки для достижения положительного эффекта при уменьшении риска развития побочных реакций.

Література

Біловол О.М., Князькова І.І., Тверетінов О.Б., Грідасова Л.М., Герасименко Ж.М. (2007) Сучасні аспекти використання нестероїдних протизапальних препаратів. Методичні рекомендації, Харків, 27 с.

Грицанський Н.А. (2004) Падение рофекосиба. Последует ли за ним падение всего класса ингибиторов циклооксигеназы-2? *Consilium Medicum*, 6(12): 918–925

Насонов Е.Л. (2001) Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарт лечения. *Русский медицинский журнал (РМЖ)*, 9(7–8): 265–270.

Насонов Е.Л. (2003а) Нестероидные противовоспалительные препараты: новые аспекты применения в ревматологии и кардиологии. *Русский медицинский журнал (РМЖ)*, 11(23): 1280–1284.

Насонов Е.Л. (2003б) Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в медицине в начале 21 века. *Русский медицинский журнал (РМЖ)*, 11(7): 375–378.

Насонов Е.Л. (2003в) Проблема атеротромбоза в ревматологии. *Вестник РАМН*, 7: 6–10.

Annadurai S., Basu S., Ray S. et al. (1998) Antibacterial activity of the antiinflammatory agent diclofenac sodium. *Indian J. Exp. Biol.*, 36(1): 86–90.

Annadurai S., Guha-Thakurta A., Sa B. et al. (2002) Experimental studies on synergism between aminoglycosides and the antimicrobial antiinflammatory agent diclofenac sodium. *J. Chemother.*, 14(1): 47–53.

Brune K. (2004) Safety of anti-inflammatory treatment — new ways of thinking. *Rheumatology (Oxford)*, 43(Suppl. 1): i16–20.

Cheng Y., Austin S.C., Rocca B. et al. (2002) Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2. *Science*, 296(5567): 539–541.

Gottlieb S. (2005) Warnings issued over COX 2 inhibitors in US and UK. *BMJ*, 330: 9.

Laine L., Curtis S.P., Langman M. et al. (2008) Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology*, 135(5): 1517–1525.

Martel-Pelletier J., Lajeunesse D., Reboul P., Pelletier J.P. (2003) Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann. Rheum. Dis.*, 62(6): 501–509.

McAdam B.F., Catella-Lawson F., Mardini I.A. et al. (1999) Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96(1): 272–277.

Peura D.A. (2002) Gastrointestinal safety and tolerability of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory agents and cyclooxygenase-2-selective inhibitors. *Cleve. Clin. J. Med.*, 69(Suppl. 1): SI31–SI39.

Simon L.S. (2000) Are the biologic and clinical effects of the COX-2-specific inhibitors an advance compared with the effects of traditional NSAIDs? *Curr. Opin. Rheumatol.*, 12(3): 163–170.

U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2004) Public Health Advisory — Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Products (NSAIDs): <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PublicHealthAdvisories/ucm051900.htm>.

Wallace J.L. (1999) Distribution and expression of cyclooxygenase (COX) isoenzymes, their physiological roles, and the categorization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Am. J. Med.*, 107(6A): 11S–16S.

Адрес для переписки:

Селюк Марьяна Николаевна
03049, Киев, ул. Курская, 13А
Украинская военно-медицинская
академия, кафедра терапии