

Рибак О.Т,
Голопило Л.І.

НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНІ ОСНОВИ ВИКЛАДАННЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ СТУДЕНТАМ МЕДИЧНИХ ФАКУЛЬТЕТІВ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м.Київ)

Резюме. Обговорюються особливості викладання клінічної фармакології не стероїдних протизапальних лікарських засобів студентам медичних факультетів вищих медичних навчальних закладів. Проаналізовані підручники з клінічної фармакології, які видані в Україні, Росії, зарубіжних країнах, а також дані, що містяться у сучасній науковій літературі. Сформульовані основні принципи ефективного і безпечного застосування не стероїдних протизапальних лікарських засобів.

Ключеві слова: клінічна фармакологія, нестероїдні протизапальні лікарські засоби.

Вступ.

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЛЗ) відносяться до лікарських засобів що найчастіше застосовують в медичній практиці. За даними ВООЗ біля 20% населення світу регулярно приймають ці препарати і у 70 – 80% пацієнтів їх висока ефективність при різних захворюваннях внутрішніх органів і суглобів не викликає сумніву. До НПЗЛЗ відносяться медикаменти різної хімічної будови і ефективності, які завдяки своїм спільним рисам можна об'єднати в єдину фармакологічну групу. НПЗЛЗ притаманні: 1) неспецифічність протизапальної дії при запальних процесах різної етіології, 2) практично однаковий механізм дії, 3) поєднання протизапальних, болетамуючих і жарознижуючих властивостей, 4) відносно добра переносимість хворими, 5) зв'язування з альбуміном сироватки і конкуренція за місця зв'язування між окремими препаратами групи та іншими лікарськими засобами. Слід підкреслити, що НПЗЛЗ не тільки призначаються лікарями різних спеціальностей, але широко застосовуються для самолікування хворими, бо переважна більшість цих препаратів є засобами без рецептурного відпуску, що робить проблему їх ефективного і безпечного використання особливо актуальною [1 – 8, 10 – 16].

Матеріали і методи дослідження.

Проаналізовані підручники з клінічної фармакології, які видані в Україні, Росії, зарубіжних країнах, а також дані, що містяться у сучасних монографіях, присвячених клінічній фармакології НПЗЛЗ. Проведений аналіз програми з клінічної фармакології для студентів медичних факультетів, затвердженої МОЗ України, а також робочих програм

з цієї дисципліни. Проаналізовані тестові завдання “КРОК – 2”, з метою визначення і роз'яснення студентам на практичних заняттях тих положень, які при вирішенні тестів могли б привести до невірної відповіді.

Результати дослідження та їх обговорення. Згідно з програми навчальної дисципліни “Клінічна фармакологія” для студентів вищих медичних навчальних закладів III – IV рівнів акредитації (2008) [7], протизапальні лікарські засоби входять до змістовного модуля 2, теми 6 і вивчаються студентами на занятті № 4 “Клініко-фармакологічна характеристика лікарських засобів, що впливають на бронхіальну прохідність. Протизапальні лікарські засоби”.

Починати викладання і вивчення розділу “Клінічна фармакологія НПЗЛЗ” слід обов'язково з сучасної класифікації цієї групи препаратів. Традиційно НПЗЛЗ поділяють за хімічною будовою на похідні кислот і некислотні похідні. В деяких підручниках додатково виділяють групу НПЗЛЗ з слабкою протизапальною активністю.

З нашої точки зору для більш ґрунтовного вивчення даної теми слід познайомити студентів з класифікацією НПЗЛЗ за механізмом дії, яка дозволяє поділити їх на дві групи в залежності від дії на фермент циклооксигеназу (ЦОГ). На сьогодні добре відомі дві із форми цього фермента – ЦОГ-1 і ЦОГ-2. ЦОГ-1 є конститутивним ферментом, тобто синтезується під впливом фізіологічних стимулів і постійно є в тканинах різних органів і систем, каталізує синтез простагландинів, простацикліна, тромбксана, які регулюють тонус судин і інтенсивність мікроциркуляції, розподіл клітин слизової оболонки травного

каналу, видільну функцію нирок, тощо. На відміну від ЦОГ-1 ЦОГ-2 знаходиться в здоровому організмі у дуже малих кількостях. Її синтез відбувається у макрофагах, моноцитах, сіновіоцитах, фібробластах під дією факторів, що активуються в умовах запалення: цитокінів, вільних радикалів, ліпополісахаридів, активатора тканинного плазміногену, мітогенних факторів та ін. Саме ЦОГ-2 відіграє ключову роль в утворенні так званих прозапальних простагландинів, і з її гальмуванням в основному пов'язана терапевтична дія протизапальних засобів. Тому класифікація, яка дозволяє поділити НПЗЛЗ на дві групи: неспецифічні інгібітори ЦОГ-1 і ЦОГ-2 (ацетилсаліцилова кислота, індометацин, диклофенак, ібупрофен та ін.) і специфічні інгібітори ЦОГ-2 (мелоксикам, німесулід, целекоксиб, рофекоксиб та ін.) на нашу думку є більш інформативною і значущою для студентів.

На практичному занятті студенти повинні засвоїти, що в основі переважної більшості побічних реакцій НПЗЛЗ лежить блокада останніми фермента ЦОГ-1, тому що це порушує протікання нормальних біохімічних і фізіологічних процесів в організмі людини. Тоді студентам стане зрозумілим, чому створення сучасних протизапальних препаратів йде шляхом пошуку тих, які селективно блокують активність ЦОГ-2 і мінімально впливають на ЦОГ-1. Хоча на сьогодні вже відомо, що ЦОГ-2 також приймає участь у регулюванні гломерулярного кровообігу, репродуктивної функції жінок, та деяких інших процесів в організмі людини, а в науковій літературі активно обговорюється існування третьої ізоформи ЦОГ-3, яка міститься у деяких органах і тканинах людини і зокрема у ЦНС.

Досить важливим моментом для засвоєння студентами цього матеріалу є формування розуміння, що зниження дози НПЗЛЗ, перехід на парентеральний, або ректальний спосіб введення, одночасне використання засобів, які захищають слизову оболонку травного каналу, застосування кишково розчинного покриття пероральних форм препаратів повністю не ліквідує проблему ризику найчастішої з побічних реакцій — гастродуоденопатії. Це пояснюється тим, що ураження слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки є не місцевою, а системною реакцією у відповідь на пригнічення синтезу гастропротекторних простагландинів. Доцільно звернути увагу студентів, що незважаючи на специфічність дії деяких сучасних препаратів на ЦОГ-2,

вони справляють іноді досить значну, побічну дію при їх клінічному застосуванні, хоча і в меншій мірі ніж неспецифічні інгібітори ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Так німесулід може викликати внутрішньоутробний розвиток ниркової недостатності у дітей, целекоксиб — виразку шлунка, рофекоксиб — серцево-судинні побічні ефекти тромбоемболічного походження, можливе виникнення алергійних реакцій у тому числі анафілактичних.

Не дивлячись на те, що в механізмі дії НПЗЛЗ головну роль відіграє блокада ізоферментів ЦОГ, деякі з препаратів, які мають досить значну протизапальну ефективність, дуже слабо впливають на синтез прозапальних простагландинів, зокрема, ацетилсаліцилова кислота. Протизапальна дія останньої пояснюється властивістю саліцилатів пригнічувати центральні (нейрогенні) механізми розвитку периферичного запалення, підсиленням проліферативної активності Т-лімфоцитів і синтезу інтерлейкіна — 2, пригніченням хемотаксису і агрегації нейтрофілів, порушенням утворення супероксидних радикалів, а також фасфоліпази-С і інтерлейкіна-1 моноцитами.

Важливою характеристикою НПЗЛЗ є їх фармакокінетичні властивості. За періодом напіввиведення ($t_{1/2}$) всі протизапальні препарати можна умовно розділити на 2 групи. У першу з них входять препарати з $t_{1/2} = 4 - 6$ год. (диклофенак, ібупрофен, індометацин, суліндак), а у другу — з $t_{1/2} > 12$ год. (фенілбутазон, теноксикам, мелоксикам, напроксен). Але концентрація цих медикаментів у крові далеко не завжди корелює з їх концентрацією у тканинах і фармакологічним ефектом. Наприклад, вміст препаратів з нетривалим $t_{1/2}$ у тканинах спочатку незначний, а потім завдяки розподілу збільшується і може значно перевищувати той, що має місце у сироватці крові. Це дозволяє пояснити студентам досить тривалу терапевтичну дію препаратів з малим $t_{1/2}$ і зокрема ібупрофена.

Іншою важливою характеристикою лікарських засобів цієї групи є ступінь зв'язування з білками плазми крові. Всі вони за невеликим виключенням (піроксикам, саліцилати) більше ніж на 98% зв'язуються з альбумінами, тому розвиток гіпоальбумінемії, печінкової або ниркової недостатності потребує призначення менших доз препаратів. Крім того при зв'язуванні з білками плазми крові НПЗЛЗ можуть витіснити з них деякі інші медикаменти (непрямі антикоагулянти, гіпоглікемічні похідні сульфанілсечовини), а у новонароджених — білірубін. Це може призводити

до підвищення у крові їх вільної, фармакологічно активної фракції і викликати небажані ефекти, притаманні витісненим препаратам, а збільшення рівня білірубіна може викликати у дітей білірубінову енцефалопатію.

В переважній більшості підручників і посібників для студентів наведені лише основні фармакодинамічні ефекти НПЗЛЗ: протизапальний, анальгетичний, жарознижувальний і антиагрегаційний. Не виникає сумніву, що це найважливіші ефекти протизапальних засобів, які обумовлюють особливості їх клінічного застосування. У той же час ці препарати при нетривалому призначенні мають певну імуностимулюючу дію, бо зменшення утворення простагландинів E_2 і E_{2a} позитивно впливає на синтез лімфокінів, проліферацію і функціональну активність Т-лімфоцитів. І навпаки, при тривалому застосуванні проявляється імуносупресивний ефект – завдяки зниженню проникності капілярів зменшується контакт імункомпетентних клітин з антигеном, а антитіл з субстратом.

НПЗЛЗ притаманна антипроліферативна дія, яка обумовлена пригніченням акумулюючої енергії у вогнищі запалення, а також їх протидії синтезу колагена фібробластами, що, в свою чергу, веде до зменшення склеротичних змін. Протизапальні засоби можуть впливати на метаболізм хряща суглобів за рахунок дії на біосинтез глікозаміногліканів і колагена. Пригнічують метаболізм: ацетилсаліцилова кислота, індометацин, ібупрофен, фенілбутазон; не впливають: піроксикам, мелоксикам, диклофенак; стимулюють: парацетамол, тіапрофенова кислота (сургам).

Крім вказаних вище ефектів слід згадати токолітичну дію по відношенню до вагітної і невагітної матки (індометацин); антиканцерогенний, який стосується епітеліальних злоякісних новоутворень (рак легенів, молочної залози, шлунка); антиатеросклеротичний і лікувальний ефект при хворобі Альцгеймера (селективні блокатори ЦОГ-2 – мелоксикам, німесулід, целекоксиб). НПЗЛЗ використовують не тільки при симптоматичному лікуванні захворювань сполучної тканини, але й при неревматичних захворювань опорно-рухового апарату, неврологічних захворюваннях легенів, ока, періодонта. Відносно недавно виявлена ефективність деяких протизапальних засобів при аденоматозному поліпозі кишечника (суліндак) і полікістозі легенів (ібупрофен). Широко НПЗЛЗ використовують для лікування мігрені.

Не дивлячись на подібність в механізмі дії, а часто і в будові багатьох протизапальних засобів, можуть виникати суттєві коливання в ефективності цих препаратів у хворих одним і тим же захворюванням (наприклад, ревматоїдним артритом), або в схожих терапевтичних ситуаціях. Це диктує необхідність індивідуального підбору лікарського засобу для кожного хворого, як правило емпіричного, який у багатьох випадках базується на особистому досвіді лікаря, анамнезі хвороби і стані пацієнта. Тому, враховуючи дані наведені вище, основні положення ефективної і безпечної терапії НПЗЛЗ можна сформулювати наступним чином:

1. Ефективність НПЗЛЗ у конкретного хворого залежить від індивідуальної чутливості до нього. Іноді більше ефективним може виявитись препарат з меншою за силою протизапальною і анальгетичною дією.

2. При відсутності терапевтичного ефекту протизапального засобу, який призначається в повній терапевтичній дозі протягом 3 – 4 днів, необхідно замінити його на інший.

3. При призначенні НПЗЛЗ необхідно враховувати особливості органотропної дії препаратів і наявність супутніх захворювань, у тому числі можливість виникнення алергійних реакцій (наприклад, індометацин небажано призначати при захворюванні нирок і психічних захворюваннях, метамізол – при хворобах крові, ацетилсаліцилову кислоту – при схильності до алергії).

4. Важливе значення має шлях введення. При гострому больовому синдромі протизапальні засоби треба вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. При пероральному прийомі ці препарати краще приймати після їжі з метою зменшити їх подразнюючу дію на шлунково-кишковий тракт. Для лікування суглобового синдрому ефективним є місцеве застосування у вигляді гелів або мазей. При супутніх захворюваннях верхніх відділів травного каналу – вводити парентерально або у свічках.

5. Для профілактики гастродуоденопатій слід своєчасно призначати засоби які знижують секрецію соляної кислоти (блокатори „протонової помпи”, H_2 -гістаміноблокатори). Найбільш патогенетичним засобом корекції гастродуоденопатій є синтетичний аналог простагландину E_2 - мізопростол, але значна вартість часто робить неможливим його призначення. Блокатори „протонової помпи” мають приблизно таку ж ефективність, як і

мізопростол, але краще переносяться, швидше усувають рефлексі, больовий синдром і порушення травлення.

6. Тривалість лікування НПЗЛЗ залежить від нозологічної форми і активності захворювання, а також від індивідуальної переносимості препаратів.

7. Для профілактики синдрому відміни при тривалому лікуванні протизапальні лікарські засоби слід відмінити поступово.

8. Для профілактики важких ускладнень фармакотерапії при тривалому застосуванні НПЗЛЗ необхідно: кожні 1 – 3 місяці проводити аналіз калу на приховану кров, визначити рівень креатиніну у крові і його кліренс, контролювати функцію печінки, визначити активність трансаміназ і кожні 2 – 3 тижні проводити клінічний аналіз крові і сечі.

Звичайно в межах однієї публікації важко приділити увагу всім сучасним положенням, що стосуються клінічної фармакології НПЗЛЗ. Тому, в першу чергу ми висвітлили лише ті моменти, які, на нашу думку, дозволять викладачам, базуючись на особливостях механізму дії, фармакодинаміки, фармакокінетики і клінічного застосування цієї групи медикаментів навчити студентів основам раціонального, ефективного і безпечного призначення протизапальних лікарських засобів, а студентам, в свою чергу, успішно злати підсумковий модульний контроль з дисципліни і тестовий контроль „КРОК – 2”.

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРЕПОДАВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ СТУДЕНТАМ МЕДИЦИНСКИХ ФАКУЛЬТЕТОВ

Рыбак О.Т., Голопыхо Л.И.

Резюме. Обсуждаются особенности преподавания клинической фармакологии нестероидных противовоспалительных лекарственных средств студентам медицинских факультетов высших медицинских учебных заведений. Проанализированы учебники по клинической фармакологии изданные на Украине, в России, зарубежных странах, а также данные содержащиеся в современной научной литературе. Сформулированы основные принципы эффективного и безопасного применения нестероидных противовоспалительных лекарственных средств.

Ключевые слова: клиническая фармакология, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства.

METHODOLOGICAL BASES OF TEACHING CLINICAL PHARMACOLOGY NON-STEROID ANTIINFLAMMATORY DRUGS FOR MEDICAL FACULTIES STUDENTS

Ribak O.T., Golopiho L.I.

Abstract. Peculiarities of Clinical Pharmacology in Non-steroid Antiinflammatory Drugs are discussing for students of medical faculties in Higher Medical Institutions. Mannuals of Clinical Pharmacology, which were published in Ukraine, Russia, foreign countries and also datas from modern scientific materials were analysed. Therefore main principles of efficiency and safety usage of Non-steroid Antiinflammatory Drugs were formulated.

Key words: Clinical Pharmacology, Non-steroid Antiinflammatory Drugs.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Білоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепяхин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – Руководство для врачей. – М.: Изд-во «Универсум паблишинг», 2000. – 539 с.
2. Вікторов О.П. Побічні реакції при застосуванні нестероїдних протизапальних лікарських засобів //Управління закладом охорони здоров'я України.- 2008.-№4.-с.76-90.
3. Дзяк Г.В., Вікторов А.П., Гришина Н.В. Нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты. – К.: МОРИОН, 1999.- 132 с.
4. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология. – в 2-х т., т. I. – М. – СПб.: Бином-Диалект, 2007. – 648 с.
5. Клінічна фармакологія: Підручник / Кол.авторів; за ред. О.Я. Бабака, О.М. Біловола, І.С. Чекмана. – К.: Медицина, 2008. – 768 с.
6. Клінічна фармакологія: Підручник / За ред. О.М. Біловола, І.К. Латогуза і А.Я. Циганенка: У 2 т. – К.: Здоров'я, 2005. – т. II. – 684 с.
7. Клінічна фармакологія: Підручник для студ. лікув. і фармацевтичних ф-тів мед. вищ. навч. закладів і лікарів-початківців / О.І. Залюбовська, С.М. Коваль, О.М. Літвінова. – Х.: В.Д. «ІНЖЕК», 2003. – 687 с.
8. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / Под общ. ред. А.Г. Гилмана; редакторы: Дж. Хардман, А. Литберд. – В 4-х т.: Пер. с англ. – М.: Практика, 2006. – 520 с.
9. Клінічна фармакологія: Програма навчальної дисципліни для студентів вищих медичних закладів III – IV рівнів акредитації / ЦМК з ВМО МОЗ України. – К.: 2008. – 40 с.
10. Клиническая фармакология: Учебник для студентов высших учебных заведений. – В 2-х т. Т.2 / Под ред. И.А. Зупанца, С.В. Налетова, А.П. Викторова. – Харьков: Изд-во НфаУ: Золотые страницы, 2005. – 400 с.
11. Кукес В.Г., Стародубцев А.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Учеб. / Под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 640 с.
12. Лоуренс Д.Р., Беннет П.Н., Браун М.Дж. Клиническая фармакология: Пер. с англ. – 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Медицина, 2002. – 680 с.
13. Михайлов И.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии. – Руководство для врачей. – СПб: Изд-во «Фолиант», 2001. – 736 с.
14. Основы клинической фармакологии и фармакотерапии: Учебник / М.Д. Гаевой, П.А. Галенко-Ярошевский, В.И. Петров; Под ред. В.И. Петрова. – 2-е изд. – М.: Альянс - В, 2002. – 815 с.
15. A textbook of clinical pharmacology and the rapenties / Kitter I.M., Zevis Z.D., Mant J. Yk. Et al. – 5 th ed. – Oxford University Press Juc., 2008. – 480 p.
16. Craig U.R., Stitrel N.E. Modern pharmacology with clinical applications. – 6 th ed. – Philadelphia-Baltimore: Zippincot Williams and Wilkins, 2004/ - 824 p.