

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

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

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

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

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

Таблица 1 (продолжение)

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

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

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

С клинической точки зрения всем НПВС свойственен ряд общих черт:

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

В действии НПВС выделяют следующие звенья:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

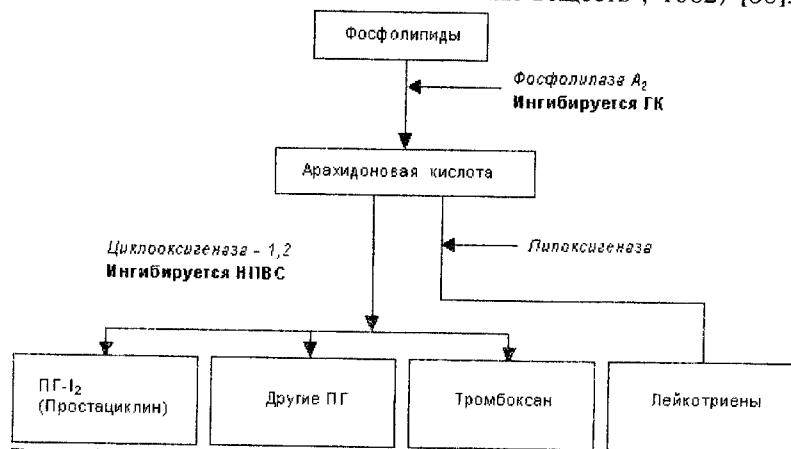


Рис. 1. Каскад арахидоновой кислоты - мишень действия НПВС.

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

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

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

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

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

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

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

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

- в настоящее время до конца неясно [39].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В реализации противовоспалительного эффекта важное зна-

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

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

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

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

В проявлении лечебного эффекта НПВС важную роль иг-

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

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

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

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

Литература

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Резюме

Зленко В.В. Фармакотерапия воспалительного процесса.

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

Ключевые слова: фармакотерапия воспаления, НПВС, взаимодействие лекарств.

Резюме

Зленко В.В. Фармакотерапія запального процесу.

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

Ключові слова: фармакотерапія запалення, НПЗЗ, взаємодія ліків.

Summary

Zlenko V.V. *Farmakoterapiya of inflammatory process.*

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

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

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

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

УДК 615.015.544.547

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

Л.В. Карабут

Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

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

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

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

Матеріали та методи дослідження

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

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії