**ЛЕКЦИЯ 8: ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА**

Воспаление является универсальной реакцией организма на воздействие разнообразных экзогенных и эндогенных повреждающих факторов, к которым относятся возбудители бактериальных, вирусных и паразитарных инфекций, а также аллергены, физические и химические стимулы. Они вызывают как местные, так и общие (генерализованные) реакции. Воспалительные реакции, возникающие при многих формах патологии инфекционной и неинфекционной природы, могут быть чрезмерно выраженными, что приводит к нарушению функции органов и тканей. Отсюда ясно, что, помимо этиотропной терапии (если она возможна), рациональное подавление процесса воспаления имеет большое практическое значение. В настоящее время противовоспалительные средства являются обязательным компонентом фармакотерапии многих заболеваний и патологических состояний.

Воспаление – сложный процесс, регулируемый многими эндогенными веществами. Последние продуцируются различными клеточными элементами, участвующими в воспалении (тучные клетки, полиморфноядерные лейкоциты, моноциты/макрофаги, клетки эндотелия, тромбоциты). Они секретируют такие биологически активные вещества, как простаноиды, лейкотриены, NO, фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ; PAF), гистамин, некоторые интерлейкины и др. Поэтому возможности фармакологической регуляции воспаления довольно разнообразны. Обычно они сводятся к подавлению выработки и высвобождения веществ, стимулирующих процесс воспаления.

С точки зрения создания противовоспалительных средств большой интерес представляют вещества, влияющие на образование биологически активных веществ из фосфолипидов клеточных мембран клеток, принимающих участие в воспалительном процессе. Основная направленность действия таких веществ сводится к следующему:

1. Ингибирование фосфолипазы А2, контролирующей образование простаноидов (простагландинов, тромбоксана), лейкотриенов и ФАТ; по такому принципу действуют глюкокортикоиды.

2. Ингибирование циклооксигеназы, регулирующей биосинтез простаноидов (нестероидные противовоспалительные средства).

3. Блокада простаноидных рецепторов (например, антагонист тромбоксана сулотробан).

4. Блокада 5-липоксигеназы, участвующей в образовании лейкотриенов (зилеутон).

5. Блокаторы лейкотриеновых рецепторов (для JITD4 зафирлукаст).

6. Блокада рецепторов, с которыми взаимодействует ФАТ (аналоги ФАТ, алпразолам).

Противовоспалительные средства по химическому строению принято подразделять на стероидные и нестероидные.К **стероидным противовоспалительным средствам** относятся глюкокортикоиды. Механизм их противовоспалительного действия связан с угнетением фосфолипазы А2, необходимой для синтеза арахидоновой кислоты. Имеются данные о том, что сами глюкокортикоиды не оказывают прямого действия на фосфолипазу, а способствуют синтезу и высвобождению группы эндогенных протеинов – липокортинов, которые и ингибируют указанный фермент. Учитывая, что глюкокортикоиды оказывают влияние на уровне синтеза арахидоновой кислоты, в их противовоспалительном действии имеет значение угнетение синтеза не только простаноидов, но и оксикислот и лейкотриенов, а также ФАТ.

К **нестероидным противовоспалительным средствам**, относятся вещества, оказывающие ингибирующее влияние на циклооксигеназу и таким путем снижающие биосинтез простаноидов (простагландинов и тромбоксана). Циклооксигеназа-1 (ЦОГ-1; COX-1 1) продуцируется в обычных условиях и регулирует образование в организме простаноидов. Продукция циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в значительной степени индуцируется процессом воспаления. Поэтому начался поиск веществ, влияющих на различные типы циклооксигеназ. Наибольший интерес вызывает поиск избирательных ингибиторов ЦОГ-2, так как это, обеспечивая противовоспалительный эффект, снижает вероятность развития многих побочных проявлений, связанных с ингибированием физиологического (не связанного с воспалением) биосинтеза простаноидов. Первые избирательные ингибиторы ЦОГ-2 получены и прошли клинические испытания, поэтому нестероидные противовоспалительные средства целесообразно классифицировать следующим образом.

**I. Неизбирательные ингибиторы циклооксигеназы-1 и -2 (ЦОГ-1 + ЦОГ-2)**

*Производные салициловой (орто-оксибензойной) кислоты*

Кислота ацетилсалициловая

*Производные антраниловой (орто-аминобензойной) кислоты*

Кислота мефенамовая Кислота флуфенамовая

*Производные индолуксусной кислоты*

Индометацин

*Производные фенилуксусной кислоты*

Диклофенак-натрий

*Производные фенилпропионовой кислоты*

Ибупрофен

*Производные нафтилпропионовой кислоты*

Напроксен

*Оксикамы*

Пироксикам Лорноксикам

**II. Избирательные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)**

Целекоксиб

Большинство нестероидных противовоспалительных средств оказывают противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие.

Ингибирование циклооксигеназы, необходимой для синтеза циклических эндопероксидов, уменьшает продукцию простаноидов. Это приводит к снижению таких проявлений воспаления, как гиперемия, отек, боль. Механизм анальгетического действия связан с угнетающим влиянием этой группы веществ на синтез простагландинов (в результате ингибирования фермента циклооксигеназы). Простагландины вызывают гиперальгезию - повышают чувствительность ноцицепторов к химическим и механическим стимулам. Поэтому угнетение синтеза простагландинов (ПГЕ2, ПГF2а, ПГ12) предупреждает развитие гиперальгезии. Порог чувствительности к болевым стимулам при этом повышается. Обычно анальгетический эффект таких препаратов особенно выражен при воспалении. В этих условиях в фокусе воспаления происходят высвобождение и взаимодействие простагландинов и других медиаторов воспаления. Как было отмечено, простагландины вызывают гиперальгезию, и на этом фоне болевая реакция на брадикинин, гистамин и другие медиаторы воспаления с ноцицептивной активностью значительно усиливается (как и в ответ на механическое раздражение). Поэтому подавление синтеза простагландинов приводит к болеутоляющему эффекту, что при воспалении проявляется особенно ярко. Значение противовоспалительных свойств веществ в снижении боли обусловлено также и чисто механическими факторами. С уменьшением отека, инфильтрации тканей снижается давление на рецепторные окончания, что способствует ослаблению болевых ощущений. Центральный компонент в болеутоляющем действии данной группы препаратов не исключен, что подтверждается на примере парацетамола, у которого периферический компонент (противовоспалительные свойства) практически отсутствует, а болеутоляющий эффект выражен в достаточной степени. И в данном случае имеет значение угнетение синтеза простагландинов, которые образуются в ЦНС. Очевидно, при этом нарушается только проведение болевых стимулов в афферентных путях без влияния на психический компонент боли и ее оценку.

Нестероидные противовоспалительные средства характеризуются жаропонижающим эффектом. Последний также связан с нарушением синтеза простагландинов, что проявляется уменьшением их пирогенного действия на центр теплорегуляции, расположенный в гипоталамусе. Особенно активным пирогеном является простагландин Е1. Снижение температуры тела происходит вследствие увеличения теплоотдачи (расширяются сосуды кожи, возрастает потоотделение). Жаропонижающий эффект достаточно отчетлив только при условии применения указанных средств на фоне лихорадки. При нормотермии они практически не изменяют температуру тела. Из приведенной классификации следует, что большинство применяемых нестероидных противовоспалительных средств относится к неизбирательным ингибиторам циклооксигеназ.

Типичными представителями этой группы являются производные салициловой кислоты (салицилаты). Из них наиболее часто используют **кислоту ацетилсалициловую** (аспирин).

Салицилаты оказывают болеутоляющее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. Кроме того, они влияют на функции многих систем и органов. В частности, стимулируют дыхание, что особенно четко проявляется при их введении в больших дозах. Объясняется это прямым возбуждением центра дыхания, а также повышенным образованием в тканях угольной кислоты. Увеличение частоты и амплитуды дыхания может приводить к респираторному алкалозу. При назначении салицилатов в терапевтических дозах нарушение кислотно-основного равновесия ограничивается компенсированным алкалозом, так как почки быстро выделяют основные соединения и рН нормализуется. Однако буферная емкость тканевых жидкостей при этом снижается. На сердечно-сосудистую систему салицилаты влияют мало. Лишь в высоких дозах они оказывают некоторое прямое сосудорасширяющее действие. Салицилаты могут влиять на печень, усиливая отделение желчи. Выделительную функцию почек они в целом не нарушают, угнетается лишь реабсорбция уратов и фосфатов. При применении салицилатов в больших дозах происходит увеличение экскреции мочевой кислоты (за счет уменьшения ее реабсорбции). В небольших дозах салицилаты угнетают только секрецию мочевой кислоты, и это может привести к повышению ее концентрации в крови. На кроветворение в терапевтических дозах салицилаты не влияют. Возможна гипопротромбинемия (обычно в результате применения больших доз). Кислота ацетилсалициловая препятствует агрегации тромбоцитов, что имеет важное практическое значение. Это связано с угнетением биосинтеза тромбоксана.

В высоких дозах салицилаты стимулируют гипоталамус и повышают выделение АКТГ и соответственно глюкокортикоидов. Однако противовоспалительное действие салицилатов этим не определяется. Салицилаты оказывают влияние на обмен веществ. При введении их в больших дозах наблюдаются уменьшение синтеза и увеличение распада аминокислот, белков и жирных кислот. При сахарном диабете салицилаты способствуют снижению содержания глюкозы в крови. При введении внутрь салицилаты всасываются частично в желудке, но в основном в тонкой кишке. Абсорбируются быстро и полно. Метилсалицилат хорошо всасывается с кожной поверхности. Легко проникают салицилаты через тканевые барьеры. Более половины их связывается с белками крови. Химические превращения салицилатов происходят главным образом в печени. Образующиеся конъюгаты и неизмененные соединения выделяются почками. Применяют салицилаты в качестве противовоспалительных средств при лечении острых и хронических ревматических заболеваний, а также как анальгетические средства при невралгии, миалгии, суставных болях. Не следует злоупотреблять жаропонижающим действием салицилатов. Как известно, лихорадка является защитной реакцией организма, поэтому подавление ее в большинстве случаев дает не положительный, а отрицательный результат. Назначение салицилатов с целью снижения температуры тела целесообразно только при очень высокой температуре, которая неблагоприятно сказывается на состоянии организма. Побочные эффекты при назначении салицилатов проявляются преимущественно диспепсическими явлениями. Так, довольно часты тошнота и рвота. Объясняется это в основном центральным влиянием веществ (на хеморецепторы пусковой зоны рвотного центра) и частично раздражением слизистой оболочки желудка. Вследствие нарушения синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка и раздражающего действия салицилаты вызывают ее повреждение; появляются изъязвления, геморрагии. При систематическом приеме кислоты ацетилсалициловой эти явления возникают в значительном проценте случаев. Кроме того, у ряда больных отмечаются звон в ушах, ослабление слуха, аллергические реакции (ангионевротический отек, кожные высыпания, бронхоспазм и др.); в отдельных случаях бывает идиосинкразия к салицилатам. Привыкание к салицилатам и лекарственная зависимость не развиваются. При остром отравлении салицилатами наблюдаются нарушения со стороны ЦНС (головная боль, звон в ушах, расстройства зрения, психики), желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастральной области), кислотно-основного состояния (респираторный алкалоз или метаболический ацидоз). Кроме того, возникают гипокалиемия и дегидратация тканей, приводящие к повышению содержания в крови ионов натрия. Температура тела повышается. Если препарат полностью не всосался из пищеварительного тракта, необходимо сделать промывание желудка, назначить адсорбирующие средства и солевые слабительные. Первостепенной задачей является устранение нарушений кислотно-основного состояния (предварительно необходимо точно установить характер изменений), а также электролитного и водного баланса. Выраженный ацидоз нивелируется дробным внутривенным введением раствора натрия гидрокарбоната, дегидратация – внутривенной инфузией жидкости, гипокалиемия – калия хлоридом. Применение мочегонных (например, фуросемида) с растворами щелочей (натрия гидрокарбонат) способствует более энергичной экскреции салицилатов почками. В тяжелых случаях показаны переливание крови, гемодиализ или перитонеальный диализ. Кроме того, при гипертермии необходимо наружное охлаждение тела.

***Салицилизм*** – хроническое отравление обычно наблюдается при длительном применении салицилатов и связано с некоторой их передозировкой. В целом симптоматика аналогична отмечаемой при остром отравлении, но менее выражена. Кроме того, возможны кожные высыпания, геморрагии (в связи с гипопротромбинемией). Лечение хронических отравлений сводится к прекращению введения салицилатов. При наличии геморрагий целесообразно назначить витамин К1. В основном лечение салицилизма симптоматическое и зависит от конкретных проявлений токсического действия салицилатов. К производным антраниловой кислоты относятся кислота мефенамовая, кислота флуфенамовая и ряд других препаратов. Все они характеризуются выраженными противовоспалительными, анальгетическими и жаропонижающими свойствами. В эксперименте по всем этим видам действия они превосходят салицилаты. Однако по эффективности в клинике в качестве противовоспалительных и анальгетических средств производные антраниловой кислоты примерно соответствуют кислоте ацетилсалициловой. Из желудочно-кишечного тракта производные антраниловой кислоты всасываются хорошо. Частично связываются с белками плазмы. Из организма выделяются в основном почками в виде метаболитов и частично в неизмененном виде. Применяют их для подавления процесса воспаления при хронически протекающих ревматических заболеваниях. Побочные эффекты в основном проявляются в виде диспепсических явлений, связанных с раздражающим действием веществ и угнетением синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка. Нередко возникают диарея, рвота, иногда - боли в области живота, могут быть кожные высыпания.

Кислота нифлумовая несколько более эффективна, чем мефенамовая. Применяется по тем же показаниям, что и другие нестероидные противовоспалительные средства. К производным индолуксусной кислоты относится индометацин. Основной эффект этого препарата - противовоспалительный; выражено и анальгетическое действие. Кроме того, у индометацина имеются жаропонижающие свойства. Индометацин считают одним из наиболее эффективных противовоспалительных средств. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. В организме индометацин подвергается биотрансформации, частично выделяется в неизмененном виде. Выводится почками, а также с экскрементами. Применяют индометацин в качестве противовоспалительного средства при ревматоидном артрите и других хронических ревматических заболеваниях. Его используют также при острой подагре. И в данном случае лечебный эффект связан с противовоспалительным действием, так как экскрецию мочевой кислоты индометацин не повышает. С целью анальгетического и жаропонижающего действия индометацин обычно не назначают в связи с частыми побочными эффектами и высокой токсичностью. Неблагоприятные влияния индометацина наблюдаются у значительной части больных (30-50%). Часты осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, изъязвление слизистой оболочки, диарея) и ЦНС (головная боль, головокружение). Иногда отмечаются психические расстройства в виде депрессий, галлюцинаций. В ряде случаев нарушается зрение. Реже побочные эффекты связаны с угнетением кроветворения (лейкопения, апластическая анемия). В целом индометацин относится к весьма токсичным препаратам. Он противопоказан при психических заболеваниях, эпилепсии, паркинсонизме, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Не рекомендуется назначать его беременным женщинам и кормящим матерям. К производным фенилуксусной кислоты относится диклофенак-натрий. Он является одним из наиболее активных противовоспалительных средств. Обладает выраженными анальгетическими свойствами, а также жаропонижающей активностью.

Из производных фенилпропионовой кислоты в медицинской практике используют препарат ибупрофен. Он оказывает выраженное противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие. По противовоспалительной активности близок к бутадиону и превосходит салицилаты. Эффективен при приеме внутрь. Максимальная концентрация в крови при приеме препарата натощак определяется примерно через 45 мин, а при приеме во время еды или после нее – через 1,5-3 ч. Выделяется ибупрофен почками, в основном в виде метаболитов. Небольшая часть препарата выводится в неизмененном виде. Применяют ибупрофен по тем же показаниям, что и индометацин. Переносится он хорошо. Наиболее типичными осложнениями являются тошнота, диарея, боли в области живота. К производным нафтилпропионовой кислоты относится напроксен. Уступает по противовоспалительной активности диклофенак-натрию, но превосходит его по болеутоляющему действию. Отличается более длительным эффектом. В связи с этим его назначают только 2 раза в сутки. Переносится хорошо. Иногда может вызывать различные диспепсические явления, кожные аллергические реакции. К группе оксикамов относятся пироксикам, лорноксикам, мелоксикам и др. Пироксикам аналогичен по свойствам и применению другим неизбирательным ингибиторам циклооксигеназы. При энтеральном введении всасывается хорошо. Действует продолжительно (принимают 1 раз в сутки). Метаболизируется в печени. Метаболиты и небольшие количества неизмененного вещества выделяются в основном почками. Производным оксикамов является также лорноксикам. Он относится к неизбирательным ингибиторам циклооксигеназы. Обладает выраженным болеутоляющим и противовоспалительным эффектами. Жаропонижающее действие проявляется только в больших дозах. В небольшой степени снижает агрегацию тромбоцитов. Быстро и полностью всасывается из пищеварительного тракта. В организме превращается в неактивные метаболиты, которые выводятся кишечником (~60-65%) и почками (~30-35%). Назначают лорноксикам по тем же показаниям, что и другие нестероидные противовоспалительные вещества. Однако с учетом выраженной анальгетической активности этот препарат применяется в качестве болеутоляющего средства не только при воспалительных процессах (остеоартрите, ревматоидном артрите), но и в послеоперационном периоде, а также при болях, связанных с опухолями. Вводят препарат 2-3 раза в день. Побочные эффекты: в основном со стороны желудочно-кишечного тракта (диспепсия, боли, поражение слизистой оболочки желудка, тошнота, диарея), редко угнетение функции печени и почек.

Из производных пиразолона, которые также относятся к нестероидным противовоспалительным средствам, применяют бутадион и анальгин. Производные пиразолона обладают болеутоляющими, противовоспалительными и жаропонижающими свойствами. Анальгетическое действие больше выражено у анальгина, противовоспалительное - у бутадиона. Последний заметно увеличивает выведение почками мочевой кислоты (за счет угнетения ее реабсорбции), в связи с чем нашел применение при подагре. У анальгина этот эффект выражен непостоянно и потому практического интереса не представляет. Анальгин легко растворяется в воде, поэтому удобен для парентерального введения. Применяют анальгин в качестве анальгетика при головной, зубной боли, невралгии, миалгии. При непереносимости салицилатов анальгин может быть в ограниченном количестве использован при ревматической лихорадке, однако при обязательном контроле состава периферической крови. Угрожающим моментом является возможность развития агранулоцитоза, который может завершиться смертельным исходом. В связи с этим применение анальгина во многих странах существенно сокращено или прекращено полностью. Бутадион с учетом его противовоспалительной активности в основном применяют при неспецифическом инфекционном полиартрите, а также при острой подагре. Неблагоприятные эффекты при употреблении бутадиона наблюдаются очень часто (примерно в 50% случаев). Он может вызывать диспепсические нарушения (тошнота, рвота, диарея, желудочные кровотечения), отеки (вследствие увеличения реабсорбции в почечных канальцах ионов натрия и хлора), аллергические реакции (кожные реакции, артрит). Возможны тяжелые осложнения со стороны кроветворения (агранулоцитоз, апластическая анемия) и печени. Поэтому в значительном числе стран его не применяют. Неизбирательные ингибиторы циклооксигеназ (ЦОГ-1 + ЦОГ-2) в неодинаковой степени влияют на эти типы фермента. ЦОГ-1 в большей степени ингибируют кислота ацетилсалициловая, индометацин, в меньшей – ибупрофен, пироксикам и мефенамовая кислота. Примерно одинаково ингибируют оба типа циклооксигеназ – диклофенак-натрий и напроксен. Соответственно, чем больше ингибирование ЦОГ-1, тем чаще возникают побочные явления (изъязвление слизистой оболочки желудка и кровотечения; неблагоприятное влияние на функцию почек: уменьшается клубочковая фильтрация, снижается экскреция ионов натрия и воды). Большое внимание привлекают избирательные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Они в основном угнетают активность фермента, который образуется в очаге воспаления. Поэтому такие препараты в меньшей степени вызывают побочные эффекты, типичные для нестероидных противовоспалительных средств, неизбирательно ингибирующих циклооксигеназы (например, со стороны желудочно-кишечного тракта). Одним из первых препаратов этого типа является целекоксиб. Относится к неконкурентным ингибиторам ЦОГ-2. Он в сотни раз более активно ингибирует ЦОГ-2, чем ЦОГ-1. Обладает противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим эффектами. На агрегацию тромбоцитов не влияет, так как ЦОГ-2 в тромбоцитах не образуется. У целекоксиба обнаружена способность предупреждать развитие раковой опухоли и полипоза толстой и прямой кишок. Последнее отмечено и для других нестероидных противовоспалительных средств. Однако это лишь предварительные данные, требующие более тщательных исследований. Применяется при ревматоидном артрите, остеоартритах, в комплексной терапии при семейном аденоматозном полипозе толстой кишки. Из побочных эффектов отмечаются аллергические реакции, поражения пищеварительного тракта (изъязвления слизистой оболочки, кровотечения, гастропатия наблюдаются реже, чем при применении нестероидных противовоспалительных средств неизбирательного действия). Возможное нефротоксическое действие (проявляется, в частности, задержкой воды, отеками) аналогично по характеру и частоте возникновения вызываемому другими препаратами этой группы (неизбирательными). Иногда отмечаются анемия, угнетение функции печени. Препарат противопоказан при гиперчувствительности к сульфаниламидам1 и салицилатам, а также при аллергических состояниях (бронхиальная астма, крапивница). Естественно, что следует иметь в виду и возможную гиперчувствительность к самому целекоксибу. Избирательные ингибиторы ЦОГ-2 привлекли большое внимание и их стали широко использовать как противовоспалительные средства. Однако, совсем недавно были опубликованы данные о кардиотоксичности одного из таких препаратов – рофекоксиба, проявляющейся в повышенной частоте возникновения инфаркта миокарда. Возможно, что в основе этого лежит активация тромбообразования, в связи с уменьшением содержания в плазме крови простациклина. Полученные данные послужили основанием для прекращения применения рофекоксиба. Появились данные о кардиотоксичности еще одного ингибитора ЦОГ-2 – вальдекоксиба. Закономерен вопрос - типичен ли этот серьезный побочный эффект для всей группы избирательных ингибиторов ЦОГ-2. Судя по имеющимся публикациям больше оснований за то, что это касается только конкретных препаратов, так как для целекоксиба кардиотоксического действия пока отмечено не было. Тем не менее, осторожность при назначении таких препаратов вполне оправдана. Очевидна и необходимость более широких и тщательных исследований наличия кардиотоксичности у всех ингибиторов ЦОГ-2. Это касается и неизбирательных ингибиторов ЦОГ.