



УДК 615.212.3

## ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПРИ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Студ. О.О. Кравцова, гр. МГХФ-16

Наукові керівники: доц. О.О. Салій

доц. В.І. Бессарабов

Київський національний університет технологій та дизайну

**Мета і завдання.** Метою є розкриття особливостей застосування нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗП) при ревматичних захворюваннях.

**Об'єкт дослідження.** Об'єктами дослідження є фармакодинаміка та фармакокінетика НПВЗ при ревматичних захворюваннях людей похилого віку.

**Методи та засоби дослідження.** Розкриття особливостей застосування нестероїдних протизапальних лікарських засобів при ревматичних захворюваннях здійснювалося за допомогою сучасних методів і засобів дослідження: огляд й аналіз наукової літератури, патентний пошук.

**Наукова новизна та практичне значення отриманих результатів.** При виборі НПЗП, особливо у осіб похилого та старечого віку, що мають фактори ризику розвитку побічних ефектів, необхідно брати до уваги такі фактори: селективність щодо лізоформ ЦОГ, фармакодинамічні властивості, сумісність з іншими лікарськими препаратами, наявність токсичної дії на хрящ.

**Результати дослідження.** Всі традиційні НПЗП мають ряд загальних хімічних і фармакологічних властивостей. Будучи слабкими органічними кислотами, вони добре абсорбуються в шлунково-кишковому тракті (ШКТ), зв'язуються з альбуміном і мають приблизно однаковий обсяг розподілу. Гіпоальбумінемія веде до збільшення сироваткової концентрації вільного препарату і може обумовлювати збільшення токсичності. Тривалість напівжиття НПЗП варіюється в широких межах. Умовно НПЗП підрозділяються на короткоживучі. Терапевтичний відповідь і розвиток токсичних реакцій залежать від багатьох факторів, у тому числі від часу, необхідного для досягнення рівноважного стану препарату в плазмі, і приблизно відповідають 3-5-кратному значенню тривалості на півжиття. Слід підкреслити, що чіткий зв'язок між періодом напівжиття НПЗП у плазмі і його клінічною ефективністю не простежується. Незважаючи на багаторічну історію застосування й інтенсивні дослідження, все ще залишається ряд невирішених проблем, що стосуються оптимального лікування НПЗП. Проте клінічний досвід (часто емпіричний) дозволив сформулювати деякі загальні принципи раціонального застосування цих препаратів, спрямованих на підвищення ефективності і зниження частоти побічних ефектів. Емпіричний підхід до індивідуального підбору ефективного НПЗП неприйнятний відносно пошуку найбільш безпечного препарату. Хоча деякі побічні ефекти більш характерні для певних НПВЗП або розвиваються частіше при одних захворюваннях, ніж при інших. Вони безпосередньо пов'язані з основним механізмом дії НПЗП, а саме придушенням ЦОГ-1 залежного синтезу ПГ. До цих побічних ефектів належать: ураження ШКТ, порушення агрегації тромбоцитів, функції нирок, негативний вплив на систему кровообігу. Слід особливо підкреслити, що ризик майже всіх побічних ефектів більш високий у осіб похилого та старечого, чим молодого віку. Особливо велике значення має характер впливу НПЗП на недавно відкриті ізоформи ЦОГ, які позначаються як ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Перша (ЦОГ-1) постійно присутня в більшості тканин (хоча і в різній кількості),

відноситься до категорії конститутивних (структурних) ферментів, що регулюють фізіологічні ефекти ПГ. Навпаки, ЦОГ-2 в нормі в більшості тканин не виявляється, але її рівень істотно збільшується на тлі розвитку запалення. Тим не менш, в деяких тканинах (мозок, нирки, кістки і, ймовірно, в репродуктивній системі у жінок) ЦОГ-2 відіграє роль структурного ферменту. До характерних особливостей ЦОГ-2 слід віднести те, що її експресія, на відміну від ЦОГ-1 пригнічується глюкокортикоїдами. Інгібіція ЦОГ-2 розглядається, як один з важливих механізмів протизапальної активності НПЗП, а ЦОГ-1 розвитку побічних ефектів. Тому ефективність і токсичність стандартних НПЗП зв'язують з їх низькою селективністю, тобто здатністю однаковою мірою придушувати активність обох ізоформ ЦОГ. Всі ці дані послужили основою для створення нової групи НПЗП, які володіють усіма позитивними властивостями стандартних НПЗП, але менш токсичні. Їх визначають, як специфічні інгібітори ЦОГ-2 або ЦОГ-1 зберігаючи препарати. Обговорюються додаткові механізми протизапальної і анальгетичної активності НПЗП, як пов'язані, так і не пов'язані з інгібуванням ЦОГ. До них відносять пригнічення функції нейтрофілів і взаємодії лейкоцитів з ендотелієм судин, інгібіцію активації фактора транскрипції NF- $\kappa$ B, що регулює синтез прозапальних медіаторів. Особливу увагу привернуто до НПЗП як регуляторів апоптозу (програмована загибель) кліток. Вважають, що оскільки ПГ гальмують апоптоз клітин, то інгібіція їх синтезу НПЗП може сприяти нормалізації життєвого циклу кліток у зоні запалення і придушенню неконтрольованої проліферації пухлинних клітин

**Висновки.** Починати лікування НПЗП (особливо у хворих похилого та старечого віку, із супутніми захворюваннями і виразковим анамнезом) слід з найменш токсичних препаратів. До відносно безпечним "стандартним" НПЗП відносяться короткоживучі (швидко всмоктуються і швидко елімінуються) препарати, які не акумулюють при порушенні метаболічних процесів у літніх хворих. До них відносяться похідні пропіонової кислоти (ібупрофен, кетопрофен), диклофенак, а також новий переважний інгібітор ЦОГ-2 - мелоксикам. Слід зазначити, що у хворих РА лікування диклофенаком може трохи збільшувати токсичність метотрексату та циклоспорину А. Застосування целекоксибу дозволяє звести до мінімуму ризик ЦОГ-1-залежних побічних ефектів. Хоча на популяційному рівні всі НПЗП в еквівалентних дозах мають подібну ефективність і токсичність, клінічний досвід свідчить про суттєві відмінності у відповіді НПЗП в окремо взятих пацієнтів. У деяких з них один НПЗП значно більш ефективно придушує біль і запалення або, навпаки, частіше викликає токсичні реакції, ніж інший. Причини цього явища до кінця не ясні. Обговорюється значення індивідуальних особливостей абсорбції, розподілу та метаболізму препаратів, відносна перевага залежних і не залежних від інгібіції ЦОГ механізмів дії. Оскільки НПЗП є рацемічним сумішами, розходження в ефекті можуть залежати від співвідношення ліво- і правоврацаючих енантіомерів, один з яких мають більш вираженою протизапальною і анальгетичною, а інший токсичною активністю.

**Ключові слова.** НПЗП, глюкокортикоїди, шлунково-кишковий тракт, короткоживучі, раціональне застосування.