

ГІСТАМІН

У класичному дослідженні Г. Дейл та його колеги продемонстрували, що локальну анафілактичну реакцію (I типу, або «реакція негайної гіперчутливості», наприклад реакція на яєчний альбумін у раніше сенсibilізованої тварини; див. розд. 7) спричиняють реакції «антиген – антитіло» в сенсibilізованій тканині, та з'ясували, що гістамін імітував цей ефект як *in vitro*, так і *in vivo*. Пізніші дослідження підтвердили, що гістамін наявний у тканинах та виділяється (разом з іншими медіаторами) під час анафілаксії.

СИНТЕЗ І ЗБЕРІГАННЯ ГІСТАМІНУ

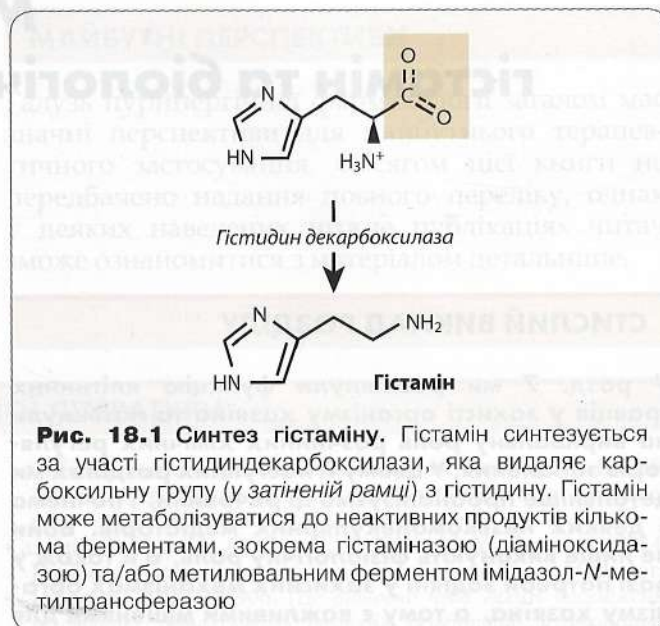
Гістамін – основний амін, що утворюється з гістидину за допомогою гістидиндекарбоксилази (рис. 18.1). Він міститься в більшості тканин, але у високій концентрації наявний у тканинах, що контактують із зовнішнім світом (легенях, шкірі та органах травлення). На клітинному рівні його виявлено переважно в тучних клітинах (приблизно 0,1–0,2 пмоль на 1 клітину) і базофілах (0,01 пмоль на 1 клітину), але мастоцитарний гістамін може бути також у «гістаміноцитах» шлунка і в гістамінергічних нейронах у мозку (див. розд. 40). У мастоцитах та базофілах гістамін утворює комплекси у внутрішньоклітинних гранулах з кислим білком та високомолекулярним гепарином, який називають *макрогепарином*.

ВИВІЛЬНЕННЯ ГІСТАМІНУ

Гістамін вивільняється з тучних клітин шляхом екзоцитозу під час запальних або алергійних реакцій. До стимулів належать: компоненти комплементу C3a та C5a (див. розд. 7), які взаємодіють зі специфічними поверхневими рецепторами, а також комбінація антигена з імуноглобуліновими (IgE) антитілами, фіксованими на клітинах. Як і при багатьох секреторних процесах (розд. 4), вивільнення гістаміну ініціюється підвищенням рівня цитозольного кальцію. Різні препарати, зокрема **морфін** і **тубокурарин**, вивільняють гістамін, як і **сполука 48/80**, експериментальний засіб, який часто використовується для дослідження біології тучних клітин. Агенти, що збільшують утворення цАМФ (наприклад агоністи бета-адренорецепторів; див. розд. 15), пригнічують секрецію гістаміну. Поповнення секретованого гістаміну тучними клітинами або базофілами є повільним процесом, який може тривати дні або тижні, тоді як обмін гістаміну в шлункових гістаміноцитах відбувається дуже швидко. Гістамін метаболізується за допомогою гістаминази та/або метилювального ферменту імідазол-*N*-метилтрансферази.

ГІСТАМІНОВІ РЕЦЕПТОРИ

Ідентифіковано чотири типи гістамінових рецепторів – H₁–H₄. Всі вони зв'язані з G-білком, але мають різні складні сигнальні системи. Наприклад,



рецептори H₁ і H₃ підвищують цАМФ, а рецептори H₂ і H₄ стимулюють фосфоліпазу C (PLC). Відомо про варіанти сплайсингу рецепторів H₃ і H₄. Усі чотири типи певною мірою залучені до запальної реакції. Роль гістаміну в запаленні добре описано в роботі: Jutel et al., 2009.

До селективних антагоністів рецепторів H₁, H₂ та H₃ належать, відповідно, мепірамін, циметидин та тіоперамід. Селективними агоністами для рецепторів H₂ та H₃ є, відповідно, димаприт та (R)-метилгістамін. Антагоністи гістаміну H₁ є основними антигістамінними препаратами, використовуваними для лікування або профілактики запалення (особливо алергійного запалення, такого як поліноз). Інформацію про інші варіанти клінічного застосування підтипів антагоністів можна знайти в розд. 27, 28 та 40. Фармакологія рецепторів H₄ менш розвинена, але переконливо свідчить про те, що ці рецептори відіграють значну роль у запальній реакції. Еозинофіли, ймовірно, є значущою мішенню. Усебічний огляд гістамінових рецепторів та їх фармакології наведено в роботі: Panula et al., 2015.

ЕФЕКТИ

Ефекти гладких м'язів. Гістамін, діючи на рецептори H₁, скорочує гладкі м'язи клубової кишки, бронхів, бронхіол і матки. Його вплив на клубову кишку у людини не такий помітний, як у морської свинки (ця тканина залишається *фактичним* стандартом репарації для біоаналізу гістаміну). Гістамін зменшує потік повітря на першій стадії бронхіальної астми (див. розд. 29), але антагоністи H₁ не приносять особливої користі при цьому захворюванні. Можливо, рецептори H₄ важливіші (Thurmond, 2015) для опосередкування цих резистентних ефектів гістаміну.

Серцево-судинні ефекти. Гістамін розширює кровоносні судини людини і збільшує проникність посткапілярних венул завдяки дії

аферентні С-волокна (див. розд. 43) до дії брадікініну та інших шкідливих подразників. Протизапальна та знеболювальна дія саліцилатів (НПЗЗ, див. розд. 27) переважно зумовлена їхньою здатністю блокувати ці дії.

- Простагландини серії Е також є пірогенними (тобто спричиняють гарячку). Під час зараження у спинномозковій рідині виявляються високі їх концентрації, а підвищення температури тіла (пов'язане з цитокінами) фактично опосередковується вивільненням PGE_2 . НПЗЗ чинять жарознижувальну дію (розд. 27), пригнічуючи синтез PGE_2 у гіпоталамусі.
- Деякі простагландини мають протизапальну дію, що є важливим на етапі припинення запалення. Наприклад, PGE_2 зменшує вивільнення лізосомальних ферментів та утворення токсичних метаболітів кисню з нейтрофілів, а також вивільнення гістаміну з тучних клітин.

Простаноїди



- Термін *простаноїди* охоплює простагландини та тромбосани.
- Циклооксигенази (ЦОГ) окиснюють арахідонат, утворюючи нестійкі проміжні продукти PGG_2 та PGH_2 , які з допомогою ферментів трансформуються до різних видів простаноїдів.
- Є дві основні ізоформи ЦОГ: ЦОГ-1, конститутивний фермент, і ЦОГ-2, які часто індукують прозапальні стимули.
- Основними простаноїдами є:
 - PGI_2 (простациклін), переважно з ендотелію судин, діє на IP -рецептори, індукуючи вазодилатацію та інгібуючи агрегацію тромбоцитів;
 - тромбосан (TX) A_2 переважно з тромбоцитів, діє на рецептори TP , спричиняючи агрегацію тромбоцитів і звуження судин;
 - PGE_2 , що є важливим медіатором запальних реакцій та викликає гарячку й біль.
- До інших ефектів PGE_2 належать:
 - через рецептори EP_1 : скорочення гладких м'язів бронхів та травного тракту;
 - через рецептори EP_2 : розслаблення гладких м'язів бронхів, судин та травного тракту;
 - через рецептори EP_3 : пригнічення секреції шлункової кислоти, посилення секреції шлункового слизу, скорочення вагітної матки та травного тракту, гальмування ліполізу та вивільнення вегетативного нейромедіатора.
- $\text{PGF}_{2\alpha}$ діє на рецептори FP , виявлені в маткових (та інших) гладких м'язах та жовтому тілі, зумовлюючи скорочення матки та лютеоліз (у деяких видів).
- PGD_2 багато в активованих тучних клітинах. Він діє на рецептори DP , спричиняючи розширення судин та пригнічення агрегації тромбоцитів.

ЛЕЙКОТРИЄНИ

Лейкотрієни (*лейко-*, бо утворені лейкоцитами, і *-трієни*, оскільки містять кон'юговану трієнову систему подвійних зв'язків; див. рис. 18.2) охоплюють дві основні категорії – хемоатрактантні (LTB_4) і цистеїнілові (або *сульфідопептидні*) лейкотрієни (LTC_4 , D_4 , E_4 , F_4). Обидва типи синтезуються з арахідонової кислоти ліпоксигеназами. Ці розчинні цитозольні ферменти переважно містяться в легенях, тромбоцитах, тучних клітинах та лейкоцитах. Основним ферментом цієї групи є 5-ліпоксигеназа. При активації клітин цей фермент транслокується в ядерну мембрану, де він асоціюється з важливим допоміжним білком, який називають FLAP (білок, який активує 5-ліпоксигеназу А). 5-ліпоксигеназа приєднує гідропероксигрупу при С5 в арахідонової кислоті з утворенням 5-гідропероксидекозатетраєнової кислоти (5-HPETE, див. рис. 18.4), яка далі перетворюється на нестабільний лейкотрієн (LT) A_4 . Він може бути змінений за допомогою ферментів у LTB_4 або за окремим шляхом, що передбачає кон'югацію з глутатионом, у цистеїнілумісні лейкотрієни LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 і LTF_4 . Ці цистеїнілові лейкотрієни виробляються переважно еозинофілами, тучними клітинами, базофілами й макрофагами. Суміші цих речовин виявляють біологічну активність, яку історично приписували речовині анафілаксії, що повільно реагує (SRS-A), невлловимому бронхоконстрикторному

Клінічне застосування простаноїдів



- Гінекологія та акушерство (див. розд. 36):
 - переривання вагітності: **гемепрост** або **мізопростол** (метаболічно стабільний простагландин $[\text{PG}]$ Е-аналог);
 - індукція пологів: **динопростон** або **мізопростол**;
 - післяпологові кровотечі: **карбопрост**.
- Травна система:
 - для профілактики виразок, пов'язаних із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів: **мізопростол** (див. розд. 31).
- Серцево-судинна система:
 - підтримання прохідності артеріальної протоки до хірургічної корекції дефекту в дітей з певними вродженими вадами розвитку серця: **альпростадил** (PGE_1);
 - пригнічення агрегації тромбоцитів (наприклад, під час гемодіалізу): **епопростенол** (PGE_2), особливо якщо протипоказаний **гепарин**;
 - первинна легенева гіпертензія: **епопростенол** (див. розд. 23).
- Очі:
 - відкритокутова глаукома: очні краплі **латанопрост**.

фактору, котрий, як було показано багато років тому, утворюється в легенях морських свинок під час анафілаксії, тому, відповідно, вважали, що він важливий при бронхіальній астмі.

LTB_4 виробляють переважно нейтрофіли. Ліпоксини та інші активні продукти, окремі з яких мають антизапальні властивості, також синтезуються з арахідонату цим шляхом (див. рис. 18.2 і 18.4).

LTB_4 метаболізується мембранозв'язаним ферментом цитохромом P450 у нейтрофілах, а потім додатково окиснюється до 20-карбоксі- LTB_4 . LTC_4 і LTB_4 метаболізуються до LTE_4 , що виводиться із сечею.

РЕЦЕПТОРИ ЛЕЙКОТРИЕНІВ

Усі рецептори лейкотрієнів є рецепторами, зв'язаними з G-білками. Їх позначають як BLT (два підтипи), якщо лігандом є LTB_4 , і CysLT (два підтипи) для цистеїнілових лейкотрієнів (див. табл. 18.1). Усі вони належать до родини G_8/G_{11} , що активує сигнальні механізми за участю фосфоліпази C (PLC), хоча можуть бути й інші рецептори, які реагують на ці потужні медіатори. Генетичні варіації цих рецепторів або ферментів, що синтезують лейкотрієни, можуть спричинити алергію та бронхіальну астму або заважати медикаментозному лікуванню цих розладів (Thompson et al., 2016).

ЕФЕКТИ ЛЕЙКОТРИЕНІВ

Цистеїнілові лейкотрієни чинять важливий вплив на дихальну і серцево-судинну системи, а антагоністи рецептора CysLT – **зафірлукаст** і **монтелукаст** – нині також використовують при лікуванні бронхіальної астми (див. розд. 29), часто в поєднанні з кортикостероїдами. Цистеїнілові лейкотрієни можуть опосередковувати серцево-судинні зміни гострої анафілаксії. Отже, агенти, що інгібують 5-ліпоксигеназу, є очевидними потенційними протиастиматичними (див. розд. 29) та протизапальними засобами. Один із таких препаратів – **зілеутон** – доступний у деяких частинах світу для лікування бронхіальної астми.

Дихальна система. Цистеїнілові лейкотрієни є потужними констрикторами, які спричиняють дозозалежне скорочення бронхіальних м'язів людини *in vitro*. LTE_4 менш потужний, ніж LTC_4 і LTD_4 , але виявляє набагато триваліший ефект. Усі вони спричиняють збільшення виділення слизу. У добровольців, які отримали лейкотрієни за допомогою аерозолі, зменшувались питома провідність дихальних шляхів та максимальна швидкість видиху, при цьому ефект був тривалішим, ніж у гістаміну (рис. 18.5).

Серцево-судинна система. Невеликі кількості LTC_4 або LTD_4 , введені внутрішньовенно, спричиняють швидке короточасне падіння артеріального тиску та значне звуження дрібних судин

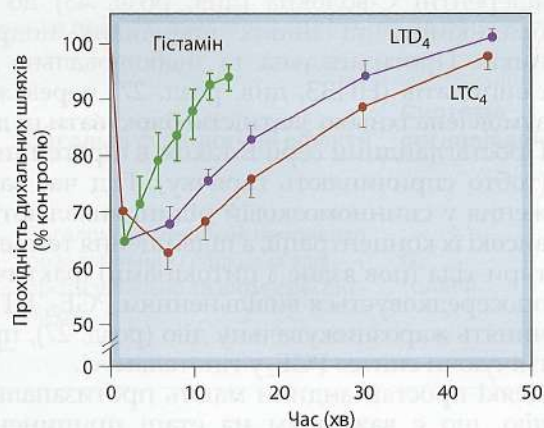


Рис. 18.5 Час дії цистеїнілових лейкотрієнів та гістаміну на специфічну провідність дихальних шляхів у шести здорових осіб. Питому провідність дихальних шляхів вимірювали на плетизмографі з постійним об'ємом, а ліки вводили шляхом інгаляції (взято з: Barnes et al., 1984)

Лейкотрієни

- Продуктом окиснення арахідонату 5-ліпоксигеназою є 5-гідропероксид-козатетраєнова кислота (5-HPETE), яка перетворюється на лейкотрієн (LT) A_4 . У свою чергу, останній може перетворитися або на LTB_4 або на аддукти глутатіону – цистеїнілові лейкотрієни LTC_4 , LTD_4 і LTE_4 .
- LTB_4 , впливаючи на специфічні рецептори, зумовлює приєднання, хемотаксис та активацію поліморфноядерних лейкоцитів і моноцитів, а також стимулює проліферацію та вироблення цитокінів з макрофагів і лімфоцитів.
- Цистеїнілові лейкотрієни спричиняють:
 - скорочення м'язів бронхів;
 - розширення більшості судин, але звуження вільцевих судин.
- LTB_4 є важливим медіатором при всіх типах запалення; цистеїнілові лейкотрієни мають важливе значення при бронхіальній астмі.

коронарного опору. При підшкірному введенні вони еквіпотентні з гістаміном, спричиняючи загострення та гіперемію. Вжитий місцево в носі, LTD_4 посилює кровотік у ділянці носа та місцеву судинну проникність.

Роль лейкотрієнів у запаленні. LTB_4 є потужним хемотаксичним агентом для нейтрофілів і макрофагів (див. рис. 7.2). Це підвищує експресію молекул адгезії на нейтрофілах та збільшує виробництво супероксидних аніонів та вивільнення гранульованих ферментів. У макрофагах і лімфоцитах LTB_4 стимулює проліферацію та вивільнення цитокінів. Він міститься в запальних ексудатах і тканинах при багатьох запальних

Протизапальні та імуносупресивні лікарські засоби

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

У цьому розділі розглянуто основні групи протизапальних та імуносупресивних лікарських засобів, а також їх терапевтичне застосування при низці різних запальних та імунних розладів. Хоча зазвичай ці стани пов'язані з такими захворюваннями, як ревматоїдний артрит, запалення є значущим компонентом багатьох, якщо не більшості захворювань, з якими стикаються у клініці. Отже, протизапальні лікарські засоби широко застосовуються у всіх галузях медицини. Лише в Англії у 2016 р. було виписано 33,5 млн рецептів на ці ліки, і оскільки багато з них можна придбати в аптеці без рецепта, вони широко використовуються.

ВСТУП

Протизапальні лікарські засоби можна розділити на сім основних груп:

- Лікарські засоби, що інгібують фермент циклооксигеназу (ЦОГ): нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЗ) та коксиби.
- Протиревматичні лікарські засоби – так звані хворобомодифікуювальні антиревматичні препарати (ХМАРП, англ. disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD), разом з деякими імуносупресантами.
- Глюкокортикоїди.
- Антицитокіни та інші біофармацевтичні засоби.
- Антигістамінні лікарські засоби, що застосовуються для лікування алергічного запалення.
- Лікарські засоби, що спеціально використовуються для боротьби з подагрою.

У цьому розділі ми спочатку описуємо терапевтичний вплив, механізм дії та небажані ефекти, загальні для НПЗЗ, а потім трохи детальніше розглядаємо аспірин, парацетамол та препарати, селективні щодо ЦОГ-2. Протиревматичні лікарські засоби охоплюють досить різні групи лікарських засобів, включно з імуносупресивними, які також використовуються для лікування інших аутоімунних захворювань та запобігання відторгненню трансплантованих органів. Глюкокортикоїди проаналізовано в розд. 34, але також коротко обговорено в цьому розділі. Потім ми розглядаємо біофармацевтичну «революцію», яка змінила терапевтичний арсенал для пацієнтів з тяжкими захворюваннями. Насамкінець

охарактеризовано препарати, які використовуються для боротьби з подагрою та антагоністи H-гістамінових рецепторів, які використовуються для лікування гострих алергічних станів.

ІНГІБІТОРИ ЦИКЛООКСИГЕНАЗИ

Ця група охоплює «традиційні» (в історичному розумінні) НПЗЗ¹, а також коксиби, які є більш селективними щодо ЦОГ-2.

НПЗЗ, які іноді називають аспіриноподібними препаратами або жарознижувальними анальгетиками, є одними з найбільш широко використовуваних серед усіх ліків. Нині на світовому ринку їх понад 50 різновидів; найбільш поширені наведено в табл. 27.1, а деякі важливі структури НПЗЗ зображені на рис. 27.1.

Ці препарати забезпечують симптоматичне полегшення гарячки, болю та набряків при хронічних захворюваннях суглобів, таких як остео- та ревматоїдний артрит, а також при більш гострих запальних станах, таких як переломи, розтягнення зв'язок, спортивні та інші ушкодження м'яких тканин. Вони корисні для лікування післяопераційного, зубного та менструального болю, а також головного болю та мігрені. Декілька НПЗЗ доступні без рецепта та широко застосовуються для лікування незначного болю та інших недуг. Доступні також різні форми НПЗЗ, зокрема таблетки, ін'єкції та гелі. Практично всі ці препарати, особливо «традиційні» НПЗЗ, можуть мати значні небажані ефекти, особливо в осіб похилого віку. Нові агенти зазвичай провокують менше несприятливих реакцій. Хоча є відмінності між окремими НПЗЗ, їх основна фармакологія пов'язана зі спільною здатністю інгібувати фермент ЦОГ жирних кислот, тим самим пригнічуючи біосинтез простагландинів та тромбосанів. Як пояснюється в розд. 18, є дві загальні ізоформи цього ферменту: ЦОГ-1 і ЦОГ-2 (також можуть бути й інші ізоформи, що поки неохарактеризовані). Хоча вони тісно пов'язані (> 60 % ідентичності) і каталізують одну й ту саму реакцію, наявні важливі відмінності між експресією та роллю цих двох ізоформ. ЦОГ-1 – це конститутивний фермент, що експресується в більшості тканин, зокрема в тромбоцитах. Його роль полягає у «веденні домашнього господарства» в організмі шляхом уча-

¹ Тут ми використовуємо термін НПЗЗ для включення коксибів, але ця умова не завжди дотримується в наукових працях.

Таблиця 27.1 Порівняння деяких поширених протизапальних інгібіторів циклооксигенази

Вид	Препарат	Показання	ЦОГ-селективність	Примітки
Пропіонати	Дексібупрофен	ОА, О-Р, Д, ГБ і М	НП	Активний енантіомер ібупрофену
	Декскетопрофен	ПО, Д, ГБ і М	НП	Ізомер кетопрофену
	Фенопрофен	РА, ОА, О-Р, ПО	Неселективний	Проліки; активується в печінці
	Фельбінак	О-Р, ОА	НП	Метаболіт фенбуфену
	Флурбіпрофен	РА, ОА, О-Р, ПО, Д, ГБ і М	Дуже селективний ЦОГ-1	–
	Ібупрофен	РА, ОА, О-Р, ПО, Д, ГБ і М	Слабко селективний ЦОГ-1	Підходить для дітей
	Кетопрофен	РА, ОА, П, О-Р, ПО, Д	Слабко селективний ЦОГ-1	Підходить для легкого перебігу захворювання
	Напроксен	РА, ОА, П, О-Р, ПО, Д	Слабко селективний ЦОГ-1	Можливо безпечний для серцево-судинної системи
	Тіапрофенова кислота	РА, ОА, О-Р	НП	–
Індоли та їх похідні	Ацетметацин	РА, ОА, О-Р, ПБ	НП	Ефір індометацину
	Індометацин	РА, ОА, П, О-Р, ПБ, Д	Слабко селективний ЦОГ-1	Підходить для помірної та тяжкої форми захворювання
	Суліндак	РА, ОА, П, О-Р	Слабко селективний ЦОГ-2	Проліки
Оксидами	Мелоксикам	РА, ОА, АС	Помірно селективний ЦОГ-2	Можливо, менше шлунково-кишкових ефектів
	Піроксикам	РА, ОА, АС	Слабко селективний ЦОГ-2	–
	Теноксикам	РА, ОА, О-Р	НП	–
Сульфонільні та сульфаніламідні коксиби	Целекоксиб	РА, ОА, АС	Помірно селективний ЦОГ-2	Менше шлунково-кишкових ефектів
	Еторикоксиб	РА, ОА, П, АС	Дуже селективний ЦОГ-2	–
	Парекоксиб	ПО	НП	Проліки, активовані в печінці
Фенілацетати	Ацеклофенак	РА, ОА, АС	НП	–
	Диклофенак	РА, ОА, П, О-Р, ПО, ГБ і М	Слабко селективний ЦОГ-2	Помірної потенції. Різні солі
Фенамати	Мефенамінова кислота	РА, ОА, ПО, Д	НП	Помірна активність
	Толфенамінова кислота	ГБ і М	НП	–
Різне	Кеторолак	ПО	Високо селективний ЦОГ-1	Лише в офтальмології
	Набуметон	РА, ОА	НП	Проліки, активовані в печінці
	Етодолак	РА, ОА	Помірно селективний ЦОГ-2	Можливо, менше шлунково-кишкових ефектів
Саліцилати	Аспірин	Лише для серцево-судинного використання	Слабко селективний ЦОГ-1	Компонент багатьох безрецептурних препаратів. Не підходить для дітей

Показані також хімічні класи цих НПЗЗ, оскільки іноді про них говорять саме таким чином.

АС – анкілозний спонділоартрит; СС – серцево-судинний; Д – дисменорея; П – подагра; ГБ і М – головний біль та мігрень; О-Р – біль та травми опорно-рухового апарату; НП – не перевірено; ОА – остеоартрит; ПО – післяопераційний біль; РА – ревматоїдний артрит.

(Дані Британського національного формуляра 2017 та дані про селективність ЦОГ, де тестувались: Warner & Mitchell, 2004 та 2008)

сті переважно у гомеостазі тканин. Наприклад, він відповідає за вироблення простагландинів, що задіяні у цитопротекції шлунка (див. розд. 31), агрегації тромбоцитів (розд. 25), авторе-

гуляції потоку крові в нирках (розд. 30) та ініціюванні пологів (розд. 36).

На відміну від ЦОГ-1, ЦОГ-2 індукується у запальних клітинах, коли вони активуються, на-

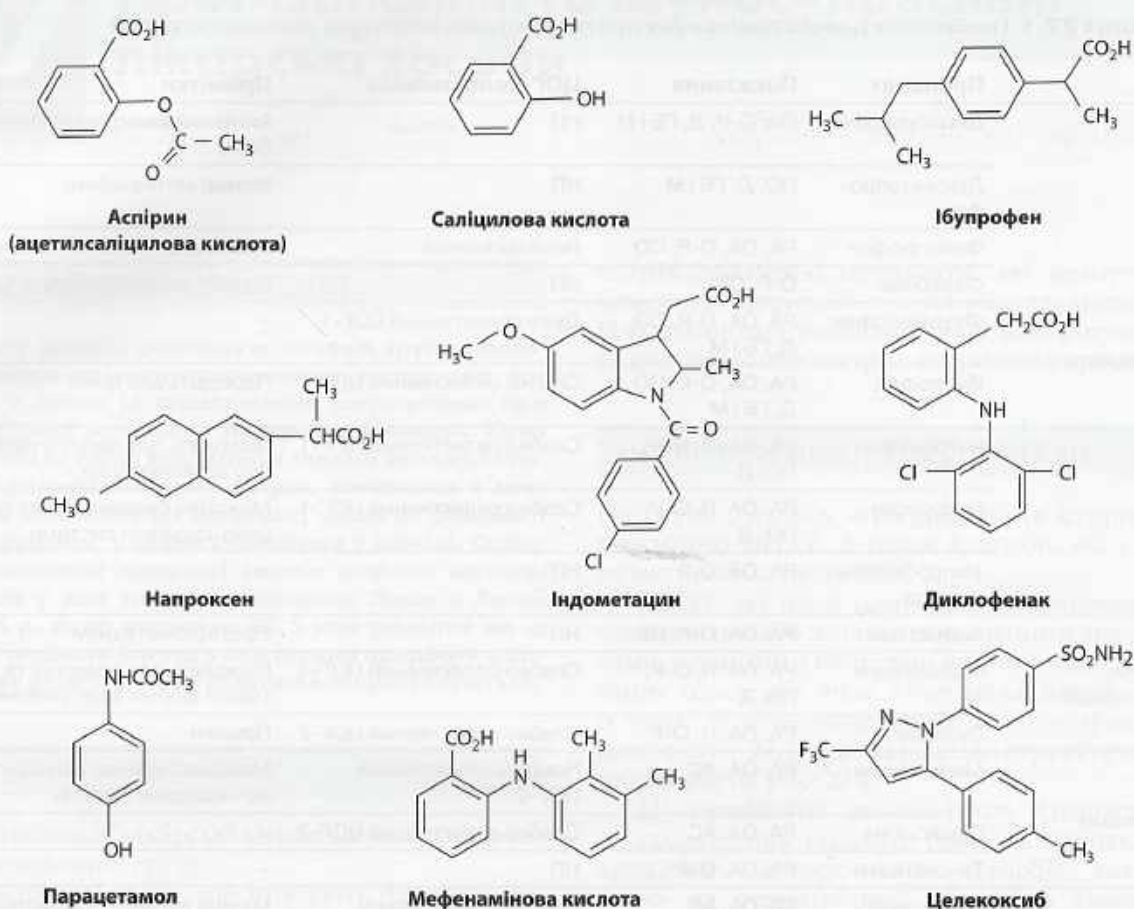


Рис. 27.1 Значущі структурні особливості деяких нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЗ) та коксибів. Аспірин містить ацетильну групу, яка відповідає за інактивацію ферменту циклооксигенази (ЦОГ). Саліцилова кислота є кінцевим продуктом, внаслідок деацетилювання аспірину, але, як не дивно, сама по собі виявляє протизапальну дію. Парацетамол – це загальноживаний знеболювальний засіб, який також має просту структуру. Більшість «класичних» НПЗЗ – це карбонові кислоти. Однак коксиби (целекоксиб, показаний тут як приклад) часто містять сульфаніламідні або сульфоніві групи. Вони вважаються важливими для визначення селективності молекули, оскільки перешкоджають доступу до гідрофобного каналу ферменту ЦОГ-1 (див. рис. 27.2)

приклад, запальними цитокінами – інтерлейкіном (ІЛ) 1 та фактором некрозу пухлини (ФНП) α (див. розд. 19). Отже, вважається, що ізоформа ЦОГ-2 переважно відповідає за продукцію простагландинів медіаторів запалення (Vane & Botting, 2001). Однак є деякі суттєві винятки. ЦОГ-2 конститутивно експресується в нирках, утворюючи простагландин, який відіграє важливу роль у нирковому гомеостазі (див. розд. 30), та в центральній нервовій системі (ЦНС), де функція цього ферменту ще не зрозуміла.

Хоча НПЗЗ відрізняються токсичністю та ступенем доступності і толерантності для пацієнтів, їх фармакологічні ефекти загалом подібні, за певними важливими винятками. **Аспірин** має інші якісно різні фармакологічні ефекти, а **парацетамол** є цікавим винятком із загальної сукупності НПЗЗ (див. далі). Деякі примітки щодо відносної селективності деяких НПЗЗ та коксибів наведені в табл. 27.1.

МЕХАНІЗМ ДІЇ

У 1971 р. Вейн (Vane) та його колеги продемонстрували, що НПЗЗ пригнічують біосинтез простагландинів безпосереднім впливом на фермент ЦОГ, і запропонували гіпотезу, що ця одна дія пояснює переважну більшість їх терапевтичних та побічних ефектів. З тих пір це було підтверджено численними дослідженнями.

▼ Ферменти ЦОГ є двофункціональними, мають дві різні каталітичні дії. Етап діоксигенази супроводжується другою реакцією пероксидази (див. розд. 18). І ЦОГ-1, і ЦОГ-2 є гемами, що містять ферменти, які існують як гомодимери, прикріплені до внутрішньоклітинних мембран. Цікаво, що каталітично активним одночасно є лише один мономер. Зв'язування НПЗЗ з одним мономером ЦОГ може пригнічувати каталітичну активність усього димерного комплексу. Структурно ЦОГ-1 і ЦОГ-2 схожі; обидві містять гідрофобний канал, у який надходять арахідонові або інші субстратні жирні кислоти, щоб продовжувати реакцію оксигенації. Більшість НПЗЗ пригнічують

Терапевтичні ефекти інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ)

Ці препарати пригнічують ферменти ЦОГ, а отже, і синтез простаноїдів, у запальних клітинах. Інгібування ізоформи ЦОГ-2, ймовірно, є вирішальним для їх терапевтичних ефектів, які включають:

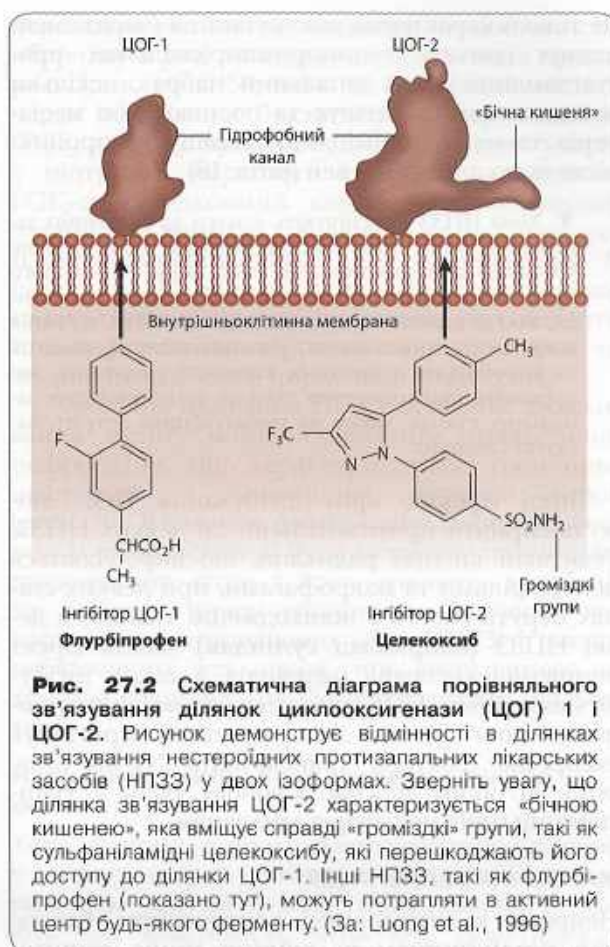
- **протизапальну дію:** зменшення простагландину E_2 та простагліну зменшує розширення судин і побічно – набряк. Накопичення запальних клітин безпосередньо не зменшується;
- **знеболювальну дію:** зменшення утворення простагландинів означає меншу сенсibiliзацію ноцицептивних нервових закінчень до медіаторів запалення, таких як брадікінін та 5-гідрокситриптамін. Купірування головного болю, ймовірно, є наслідком зменшення вазодилатації, опосередкованої простагландинами;
- **жарознижувальну дію:** інтерлейкін-1 вивільняє простагландини в ЦНС, де вони підвищують здатність гіпоталамуса до контролю температури, спричиняючи тим самим гарячку. НПЗЗ запобігають цьому.

До важливих НПЗЗ належать **аспірин, ібупрофен, напроксен, індометацин, піроксикам і парацетамол**. Нові агенти з більш селективним інгібуванням ЦОГ-2 (і, отже, меншою кількістю несприятливих ефектів на органи травлення) включають **целекоксиб та еторикоксиб**.

лише початкову реакцію діоксигенації. Це загалом швидкі оборотні конкурентні інгібітори ЦОГ-1, але в їх кінетиці є відмінності. Інгібування ЦОГ-2 більше залежить від часу і часто є незворотним. Щоб блокувати ферменти, НПЗЗ потрапляють у гідрофобний канал, утворюючи водневі зв'язки із залишком аргініну в положенні 120, таким чином запобігаючи потраплянню жирних кислот субстрату в каталітичний домен. Проте одна зміна амінокислоти (ізолейцин на валін у положенні 523) у структурі входу цього каналу в ЦОГ-2 спричиняє «випуклість» у каналі, якої немає в ЦОГ-1. Це важливо для розуміння того, чому деякі препарати, особливо ті, що мають великі сірко-вмісні побічні групи, є більш селективними щодо ізоформи ЦОГ-2 (рис. 27.2). Однак аспірин є аномалією. Він потрапляє в активний центр і ацетилює серин у положенні 530, незворотно інактивуючи ЦОГ. Це основа тривалого впливу аспірину на тромбоцити. Цікаво, що інактивованій аспірином ЦОГ-2 все ще може генерувати деякі гідроксикислоти, але не може продукувати проміжний продукт ендопероксиду, необхідний для синтезу простаноїдів.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ

Усі НПЗЗ виявляють ефекти, дуже схожі на дію аспірину, архетипного НПЗЗ, який був уведений у клінічну медицину в 1890-х роках. Їх фармакологічний профіль вказаний у блоці про клінічне застосування. Більшість традиційних НПЗЗ пригнічують як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2, хоча їх від-



носна ефективність щодо двох ізоформ відрізняється. Вважається, що протизапальна дія (і, мабуть, більшість знеболювальних та жарознижувальних ефектів) НПЗЗ пов'язана з інгібуванням ЦОГ-2, тоді як їх небажані ефекти – особливо ті, що впливають на травну систему, – значною мірою є результатом їх інгібування ЦОГ-1. Нині сполуки із селективною інгібувальною дією на ЦОГ-2 використовуються в клініці, але, хоча ці препарати чинять менше побічних ефектів на органи травлення, вони аж ніяк не переносяться так добре, як на це сподівались. Частково це пов'язано з тим, що багато пацієнтів зазнали впливу менш селективних препаратів і вже мали певні ураження травної системи. Оскільки ЦОГ-2 також є важливою для одужання, певні проблеми все-таки можуть виникати. Викликають також занепокоєння щодо серцево-судинних ефектів усі НПЗЗ при хронічному застосуванні.

ТЕРАПЕВТИЧНІ ЕФЕКТИ

ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ

Як описано в розд. 18 та 19, запальні та алергійні реакції координуються багатьма медіаторами. НПЗЗ зменшують ті компоненти, в яких простагландини, переважно отримані під впливом ЦОГ-2, відіграють значну роль. Сюди входить

не тільки характерна вазодилатація (через зменшення синтезу судинорозширювальних простагландинів), а й запальний набряк, оскільки вазодилатація полегшує та посилює дію медіаторів, таких як гістамін, що підвищують проникність посткапілярних вен (розд. 18).

▼ Хоча НПЗЗ пригнічують ознаки та симптоми запалення, вони практично не впливають на основне хронічне захворювання. Як клас, вони здебільшого не мають прямого впливу на інші аспекти запалення, такі як вивільнення цитокінів/хемокинів, міграція лейкоцитів, вивільнення лізосомальних ферментів та вироблення токсичних кисневих радикалів, які сприяють пошкодженню тканин при хронічних запальних станах, таких як ревматоїдний артрит, васкуліт і нефрит.

Інші ефекти, крім інгібування ЦОГ, можуть сприяти протизапальній дії деяких НПЗЗ. Реактивні кисневі радикали, що виробляються нейтрофілами та макрофагами, при деяких станах беруть участь у пошкодженні тканин, а деякі НПЗЗ (наприклад **суліндак**) мають ефект очищення кисневих радикалів, а також інгібують активність ЦОГ, тому можуть зменшити пошкодження тканин. Аспірин також пригнічує експресію фактора транскрипції NF-κB (див. розд. 3), який відіграє ключову роль у транскрипції генів медіаторів запалення.

ЖАРОЗНИЖУВАЛЬНА ДІЯ

Нейрони в гіпоталамусі контролюють баланс між виробництвом та втратою тепла, регулюючи тим самим нормальну температуру тіла. Гарячка виникає, коли порушується цей «термостат» гіпоталамуса. НПЗЗ скидають цей термостат. Після того, як відбулося повернення до нормальної «заданої точки», механізми регулювання температури (розширення поверхневих кровоносних судин, потовиділення тощо) спрацьовують для зниження температури. НПЗЗ не впливають на нормальну температуру тіла у здорових людей².

▼ НПЗЗ виявляють свою жарознижувальну дію в основному за рахунок пригнічення продукції простагландинів у гіпоталамусі. Під час зараження бактеріальні ендотоксини спричиняють вивільнення з макрофагів ІЛ-1 (розд. 18). У гіпоталамусі цей цитокін стимулює вироблення простагландинів Е-типу, які підвищують температуру. ЦОГ-2 тут може відігравати певну роль, оскільки ІЛ-1 індукує цей фермент в ендотелії судин гіпоталамуса. Є деякі докази того, що простагландини не єдині медіатори гарячки, отже, НПЗЗ можуть мати додатковий жарознижувальний ефект за поки що невідомими механізмами.

ЗНЕБОЛЮВАЛЬНА ДІЯ

НПЗЗ ефективні проти легкого або помірного болю, особливо при запаленні або пошкодженні тканин. Визначено дві ділянки дії.

Периферійно НПЗЗ зменшують вироблення простагландинів, які сенсibiliзують ноцицептори до медіаторів запалення, таких як брадікінін (див. розд. 19 і 43), і тому вони ефективні при артритах, бурситах, болях м'язового та судинного походження, зубному болю, дисменореї, болю після пологів, болю при метастазах раку в кістці. Усі ці стани пов'язані з посиленням місцевого синтезу простагландинів, ймовірно, внаслідок індукції ЦОГ-2. Самостійно або в поєднанні з опіоїдами вони зменшують післяопераційний біль, а в деяких випадках можуть зменшити потребу в опіоїдах на третину. Їх здатність полегшувати головний біль може бути пов'язана зі зменшенням судинорозширювальних простагландинів, що діють на судинну систему головного мозку. На додаток до цих периферійних ефектів, вони чинять іншу, менш охарактеризовану центральну дію в спинному мозку і, можливо, в інших відділах ЦНС. Периферійні запальні ураження посилюють експресію ЦОГ-2 і виділення простагландину в спинному мозку, полегшуючи передачу від аферентних больових волокон до релейних нейронів у дорсальному розі (див. розд. 43).

НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ

Загалом значна кількість небажаних ефектів асоціюється із НПЗЗ, оскільки їх широко використовують протягом тривалого періоду, і часто більш уразливі особи похилого віку.

При застосуванні НПЗЗ для лікування захворювань суглобів (для чого зазвичай необхідні досить великі дози та тривале лікування) спостерігається висока частота небажаних ефектів – особливо з боку органів травлення, а також печінки, нирок, селезінки, крові та кісткового мозку. Оскільки простагландини беруть участь у цитопротекції шлунка, агрегації тромбоцитів, ауторегуляції ниркових судин та індукції пологів, усі НПЗЗ мають подібний профіль механізмозалежних негативних ефектів на ці процеси, хоча можуть бути й інші додаткові небажані ефекти, властиві окремим препаратам групи. Селективні до ЦОГ-2 препарати чинять менш токсичний вплив на травну систему.

ШЛУНКОВО-КИШКОВІ РОЗЛАДИ

Побічні ефекти з боку органів травлення є найпоширенішими небажаними ефектами НПЗЗ. Вважається, що вони в основному зумовлені інгібуванням шлункової ЦОГ-1, яка синтезує простагландини, що зазвичай пригнічують секрецію кислоти та захищають слизову (див. розд. 31, рис. 31.2).

Помірні симптоми шлункового дискомфорту («диспепсія») та нудота виникають унаслідок ураження слизової оболонки шлунка, яке в деяких випадках прогресує до появи шлункової кровотечі та виразки. Було підраховано, що 34–46 % тих, хто вживає НПЗЗ, зазнають

² За винятком парацетамолу, який клінічно застосовувався для зниження температури тіла під час операції.

певного ураження органів травлення, яке, хоча і може перебігати безсимптомно, може спричинити серйозну кровотечу та/або перфорацію. Вважається, що такі тяжкі ефекти на травну систему призводять до госпіталізації понад 100 тис. осіб на рік у США, приблизно 15 % з яких помирають від цього ятрогенного захворювання (Fries, 1998). Ураження спостерігаються незалежно від того, чи вживаються ліки перорально й системно. Однак у деяких випадках (аспірин є гарним прикладом) місцеве подразнення слизової оболонки шлунка, спричинене безпосередньо самим препаратом, може посилити ушкодження. Пероральне введення «замісних» аналогів простагландину, таких як **мізопростол** (див. розд. 31), зменшує ураження шлунка, спричинене цими препаратами, й іноді призначається спільно або комбінується в одній таблетці.

На основі багатьох експериментальних доказів вважалось, що селективні інгібітори ЦОГ-2 забезпечуватимуть хороші протизапальні та знеболювальні ефекти з меншим ураженням шлунка. У двох великих проспективних дослідженнях у пацієнтів із артритом порівнювались побічні ефекти на травну систему двох високо-селективних інгібіторів ЦОГ-2 – **целекоксибу** та **рофекоксибу** – із типовими НПЗЗ. Коксиди показали певну користь, хоча результати були не настільки чіткими, як сподівалося. Фактична ситуація після терапії є складною, оскільки ступінь інгібування двох ізоформ ЦОГ залежить не лише від внутрішньої активності препарату та інгібувальної кінетики, а також від фармакокінетики. Ворнер (Warner) і Мітчел (Mitchell) (2008) припустили, що найкращим показником «селективності» є ступінь, до якого НПЗЗ пригнічують ЦОГ-1 у концентрації, при якій вони інгібують ЦОГ-2 на 80 %. Після лікування НПЗЗ також може спостерігатися пошкодження тонкої кишки. Незрозуміло, чи задіяний при цьому ЦОГ-залежний механізм.

Шкірні реакції

Висипання є загальними ідіосинкратичними небажаними ефектами НПЗЗ, особливо при застосуванні **мефенамінової кислоти** (частота 10–15 %) та **суліндаку** (частота 5–10 %). Вони варіюють від легких еритематозних, уртикарних та світлочутливих реакцій до більш серйозних і потенційно летальних захворювань, включаючи **синдром Стівенса-Джонсона** (пухирчастий висип, що поширюється в кишках, див. розд. 58) та його більш тяжку форму – **токсичний епідермальний некроліз**³ (на щастя дуже рідко). Механізм не зрозумілий.

Нефротоксичні небажані ефекти

Терапевтичні дози НПЗЗ у здорових людей не становлять великої загрози для функцій нирок, але у сприйнятливих пацієнтів вони

спричиняють гостру ниркову недостатність, оборотну в разі припинення приймання препарату (див. розд. 58, табл. 58.1). Це відбувається через інгібування біосинтезу тих простагландинів (PGE_2 та PGI_2 ; простагландин), які беруть участь у підтримці ниркового кровотоку, зокрема в PGE_2 -опосередкованій компенсаторній вазодилатації, яка виникає у відповідь на дію норадреналіну (норепінефрину) або ангіотензину II (див. розд. 30). Новонароджені та особи похилого віку особливо схильні до ризику, як і пацієнти із захворюваннями серця, печінки або нирок чи зменшеним об'ємом циркулювальної крові.

Хронічне вживання НПЗЗ, особливо зловживання ними⁴, може спричинити аналігетичну нефропатію, що характеризується хронічним нефритом та папілярним некрозом нирок (розд. 30). Вживання **фенацетину** (тепер вилучений із використання) було головною причиною; парацетамол, один з його основних метаболітів, набагато менш токсичний. Регулярне використання призначених доз НПЗЗ є менш небезпечним для нирок, ніж високодозове та тривале використання безрецептурних анальгетиків.

Небажані ефекти з боку серцево-судинної системи

Хоча аспірин широко застосовується клінічно у зв'язку з його тривалою антитромбоцитарною дією (див. далі), інші НПЗЗ зазвичай не мають цієї властивості, знижують ефективність деяких антигіпертензивних препаратів, а також підвищують артеріальний тиск у пацієнтів, які не приймають антигіпертензивні препарати і тому схильні до несприятливих серцево-судинних станів, таких як інсульт та інфаркт міокарда. Гіпертонічний ефект залежить від дози та часу і рідко виникає при короткочасному (тобто кількаденному) введенні. Зараз відомо, що (за винятком низьких доз аспірину) ці ефекти є загальними для більшості НПЗЗ, особливо після тривалого застосування. Особливий ризик мають пацієнти з наявними серцево-судинними захворюваннями. Деякі препарати (наприклад **напроксен**) переносяться з цього погляду краще, ніж інші (див.: Ray et al., 2009).

▼ Ураховуючи той факт, що деякі з цих препаратів використовуються протягом пів століття і більше, дивує, що це було визнано серйозною проблемою лише під час випробувань інгібітора ЦОГ-2 рофекоксибу в 2000 р., після чого тривале занепокоєння щодо ризику розвитку серцево-судинних захворювань привело до додавання «попереджувального ярлика» у 2002 р. Результати пізнішого довготривалого дослідження, спрямованого на оцінювання протипухлинної актив-

³ Жаклиний стан, коли шкіра відшаровується на простиріах, ніби опшарена.

⁴ Наявність НПЗЗ (часто в поєднанні з іншими речовинами, такими як кофеїн) у комбінованих препаратах, що продаються без рецепта, спонукала деяких людей споживати їх у величезних кількостях при кожній недугі. Швейцарські робітники, що виготовляють годинники, раніше ділились знеболювальними засобами так само, як солодощами або сигаретами!

Загальні небажані ефекти інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ)

Небажані ефекти, багато з яких виникають унаслідок інгібування конститутивної ізоформи ферменту ЦОГ-1, є загальними, особливо в осіб похилого віку, і включають:

- *диспепсію, нудоту, блювання та інший вплив на органи травлення.* Пошкодження шлунка та кишківника може виникнути в разі хронічного вживання, при цьому зростає ризик кровотечі, виразок та перфорацій, які можуть загрожувати життю. Причиною є пригнічення гастропротекторних простагландинів у слизовій оболонці шлунка;
- *несприятливий вплив на серцево-судинну систему.* Може виникати при прийманні багатьох нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) та коксибів і може бути пов'язаний з пригніченням ЦОГ-2 у нирках або деінде, що призводить до артеріальної гіпертензії;
- *шкірні реакції.* Механізм не відомий;
- *оборотну ниркову недостатність.* В основному спостерігається в осіб із порушеною функцією нирок, коли інгібується компенсаторна вазодилатація простагландину I_2/E_2 ;
- *бронхоспазм.* Спостерігається в «астматиків, чутливих до аспірину». Рідко пов'язаний з коксибами;
- *аналгетичну нефропатію.* Може виникнути після довготривалого приймання високих доз НПЗЗ і часто є незворотною;
- *порушення роботи печінки, пригнічення функції кісткового мозку.* Трапляються порівняно нечасто.

ності рофекоксибу, підтвердили суттєво підвищений ризик серцево-судинних захворювань після 18 міс. лікування цим лікарським засобом. Як наслідок, препарат було вилучено в 2004 р.

Причини цих несприятливих ефектів з боку серцево-судинної системи були предметом значних дискусій та суперечок. Одним із привабливих тверджень було те, що інгібування вироблення простагланіну (що має потужну судинорозширювальну дію) через ЦОГ-2 у судинній тканині може призвести до чистого гіпертонічного ефекту (див.: Grosser et al., 2006). Ця ідея набула популярності, коли було досліджено, що коксиби зменшують виведення метаболітів простагланіну із сечею, що свідчить про те, що ЦОГ-2 є домінуючою ізоформою, забезпечує продукування простагланіну в судинній системі. Інші стверджують, що ЦОГ-1 є основною ізоформою в судинній тканині і що метаболіти простагланіну, виявлені в сечі, переважно відображають внутрішньонирковий синтез, а не загальне продукування простагланіну у судинній системі (див.: Kirby et al., 2015). Простагланіни важливі для регуляції клітинами ділянки щільної плазми вивільнення реніну і, отже, артеріального тиску, тому проблема обумовлена інгібуванням ЦОГ-2 на цій ділянці. Нещодавно альтернативне пояснення полягає в тому, що нирковий ЦОГ-2 контролює систему метиларгініну, пригнічуючи вивільнення кардіотоксичного асиметричного диметил-аргіна-ту (ADMA) конститутивним ферментом синтазою оксиду азоту (NOS) (див.: Kirby et al., 2016 та розд. 21). Проблема ще не вирішена, і бурхливі (а іноді й гарячі) дискусії тривають.

Клінічне застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ)

НПЗЗ широко застосовуються, але спричиняють серйозну побічну дію (особливо на органи травлення, нирки, легені та серцево-судинну систему, це пов'язано з їх основними фармакологічними ефектами, а також ідіосинкратичним впливом). Пацієнти похилого віку та пацієнти з уже наявними хворобами – група особливого ризику. Основними напрямками використання є:

- **Антитромботичний:** наприклад, **аспірин** (розд. 25) для пацієнтів з високим ризиком артеріального тромбозу (зокрема після інфаркту міокарда). Інші НПЗЗ, які спричиняють менш глибоке пригнічення синтезу тромбоцитів, ніж **аспірин**, збільшують ризик тромбозів, і їх слід уникати в осіб з високим ризиком, якщо це можливо.
- **Знеболювальний** (наприклад, при головному болю, дисменореї, болю в спині, кісткових метастазах, післяопераційному болю):
 - короточасне використання: наприклад, **аспірин, парацетамол, ібупрофен**;
 - хронічний біль: більш потужні довготривалі ліки (наприклад, **напроксен, піроксикам**), які часто поєднуються з опіоїдами з низькою ефективністю (наприклад **кодеїн**, розд. 43);
 - зменшення потреби в наркотичних анальгетиках (для цього іноді післяопераційно використовують **кеторолак**).
- **Протизапальний:** наприклад, **ібупрофен, напроксен** для полегшення симптомів при ревматоїдному артриті, подагрі, розладах м'яких тканин.
- **Жарознижувальний:** **парацетамол**.

Інші небажані ефекти

Приблизно у 5 % пацієнтів, які зазнали впливу НПЗЗ, спостерігається аспіринова астма. Точний механізм не відомий, але інгібування ЦОГ є причетним (див. розд. 29), і вже наявні вірусні інфекції можуть спричинити напад. Аспірин є частіше основною причиною, але є перехресна реакція з іншими НПЗЗ, за винятком, можливо, селективних інгібіторів ЦОГ-2 (див. розд. 29). Інші, набагато менше поширені, небажані ефекти НПЗЗ включають вплив на ЦНС, порушення роботи кісткового мозку та печінки, останні є більш імовірними, якщо вже наявні порушення функції нирок⁵. Передозування парацетамолом спричиняє печінкову недостатність. Усі НПЗЗ (крім інгібіторів ЦОГ-2, включаючи парацетамол у терапевтичних дозах) певною мірою запобігають агрегації тромбоцитів і, отже, можуть сприяти

⁵ Дивний побічний ефект диклофенаку виявився, коли група вчених досліджувала курйозне зменшення популяції грифів індійського субконтиненту. Ці птахи харчувалися мертвою худобою, частина якої була оброблена диклофенаком з ветеринарних причин. Очевидно, залишок препарату в тушах виявився однозначно токсичним для цього виду.

продовженню кровотечі. Знову ж таки, аспірин є основною проблемою в цьому плані.

ДЕЯКІ ВАЖЛИВІ НПЗЗ ТА КОКСИБИ

У табл. 27.1 перелічено загальноновживані НПЗЗ, а особливості клінічного застосування НПЗЗ наведено у відповідному блоці. Тепер ми розглянемо деякі найбільш значимі лікарські засоби трохи детальніше.

АСПІРИН

Аспірин (ацетилсаліцилова кислота) належить до найбільш ранніх синтезованих препаратів і досі є одним із найбільш часто вживаних лікарських засобів у всьому світі⁶. Він також входить до складу багатьох безрецептурних патентованих препаратів (хоча дедалі менше). Є відносно нерозчинним, але його солі натрію та кальцію легко розчиняються у воді.

Хоча спочатку аспірин був протизапальною «робочою конячкою», зараз він рідко використовується з цією метою, витіснений іншими НПЗЗ, що краще переносяться. Сьогодні, на додаток до широкого використання як безрецептурного засобу, в основному аспірин клінічно застосовують як серцево-судинний препарат з огляду на його здатність інгібувати ЦОГ-1, забезпечувати тривале пригнічення тромбоцитів і, отже, зменшувати їх агрегацію (див. розд. 25).

▼ Хоча пригнічення функцій тромбоцитів є особливістю більшості НПЗЗ, ефект аспірину триваліший. Це пов'язано з тим, що він безповоротно ацетилює ферменти ЦОГ, і хоча ці білки можуть бути замінені в більшості клітин, тромбоцити, не маючи ядра (а отже, клітинного механізму для вироблення нових білків), не здатні це зробити і залишаються інактивованими протягом усього життя (приблизно 10 днів). Оскільки частина тромбоцитів щодня замінюється, виробляючись у кістковому мозку, це гальмування поступово зменшується, але для пригнічення функцій тромбоцитів до рівня, який приносить користь пацієнтам із ризиком розвитку інфаркту міокарда та інших серцево-судинних захворювань (розд. 25), необхідна невелика добова доза аспірину (наприклад 75 мг на день). Думка, що навіть пацієнтам, яким не загрожує ризик, було б корисно вживати препарат профілактично (первинна профілактика), була оскаржена за результатами метааналізу (Baigent et al., 2009), вказувалося на те, що серед загальної популяції ризик шлунково-кишкових кровотеч перевищує захисну дію. У тих випадках, коли в анамнезі були серцево-судинні епізоди, користь профілактичного вживання аспірину (вторинна профілактика) здається незаперечною.

Застосування аспірину також розглядалося для інших станів. До них належать:

- Рак – особливо рак товстої та прямої кишки: аспірин (та деякі інгібітори ЦОГ-2) може зменшити частоту розвитку декількох видів раку, хоча завжди потрібно брати до уваги ризик з боку органів травлення (див.: Patrignani & Patrono, 2016).

⁶ Справді, багато хто, здається, взагалі не розглядає аспірин як лікарський засіб. Значна кількість досліджень агрегації тромбоцитів у людей була зіпсована тим, що добровольці не заявили про вживання аспірину.

Аспірин

Аспірин (ацетилсаліцилова кислота) – найстаріший нестероїдний протизапальний препарат. Він діє, безповоротно інактивуючи циклооксигеназу (ЦОГ) 1 і ЦОГ-2.

- Окрім протизапальної дії, аспірин сильно пригнічує агрегацію тромбоцитів, і в основному в наш час його клінічно застосовують при терапії серцево-судинних захворювань.
- Вживається перорально і швидко всмоктується; 75 % метаболізується в печінці.
- Елімінація його метаболіту саліцилату відповідає кінетиці першого порядку в разі низьких доз (період напіввиведення 4 год) та кінетиці насичення при високих дозах (період напіввиведення до 15 год).

Небажані ефекти:

- Терапевтичні дози: симптоми з боку органів травлення, зокрема шлункові кровотечі (зазвичай незначні та безсимптомні).
- При більших дозах: запаморочення, глухота та шум у вухах («саліцилізм»); може виникнути компенсований дихальний алкалоз.
- Токсичні дози (наприклад при самоотруєнні): може виникнути некомпенсований метаболічний ацидоз, особливо у дітей.
- Застосування аспірину в дітей пов'язане з рідкісним, але серйозним поствірусним енцефалітом (синдромом Рее) і тому не використовується в педіатричній практиці.
- При одночасному вживанні з варфарином аспірин може спричинити потенційно небезпечне збільшення ризику кровотечі.

- Хвороба Альцгеймера (розд. 41): епідеміологічні дані свідчать про те, що ретельно підібрані дози аспірину можуть бути корисними, принаймні для деяких груп пацієнтів (див.: Chang et al., 2016), хоча інші дослідження були менш обнадійливими (див.: Waldstein et al., 2010).
- Променева діарея.

Фармакокінетичні аспекти

Аспірин, будучи слабкою кислотою, є недисоційованим (тобто не іонізованим) у кислому середовищі шлунка, що полегшує його проходження через слизову. Однак найбільше поглинання відбувається в клубовій кишці через велику площу поверхні мікроворсинок.

- ▼ Аспірин швидко (протягом 30 хв) гідролізується естеразами в плазмі та тканинах, особливо печінці, з утворенням саліцилату. Сама ця сполука має протизапальну дію (справді, це був оригінальний протизапальний засіб, з якого отримували аспірин); механізм чітко не зрозумілий, хоча він може залежати від інгібування системи NF- κ B (розд. 3) і лише вторинно – від інгібування ЦОГ. Пероральний саліцилат більше не використовується для лікування запалення, хоча він є компонентом деяких препаратів для місцевого застосування. Приблизно 25 % саліцилату окиснюється; частина кон'югується з отриманням глюкуроїду або сульфату перед виведенням і близько 25 % виводиться у незміненому вигляді, швидкість виведення вища у лужній сечі (див. розд. 9).

Період напіввиведення аспірину в плазмі залежатиме від дози, але тривалість дії безпосередньо не пов'язана з періодом напіввиведення із плазми через незворотний характер дії реакції ацетилювання, завдяки якій він пригнічує активність ЦОГ.

Небажані ефекти

Саліцилати (наприклад, аспірин, дифлунісал та сульфасалазин) можуть зумовлювати як місцеві, так і системні токсичні ефекти. На додаток до загальних небажаних ефектів НПЗЗ, зазначених вище, аспірин та інші саліцилати чинять певний специфічний небажаний вплив. Синдром *Ree*, рідкісне захворювання дітей, яке характеризується печінковою енцефалопатією після гострої вірусної хвороби, у 20–40 % має летальний кінець. Після відміни застосування аспірину в дітей частота розвитку синдрому *Ree* різко знизилася. Саліцилізм, що характеризується шумом у вухах (високий дзвін у вухах), запамороченням, зниженням слуху, а іноді також нудотою та блюванням, виникає при надмірному дозуванні будь-якого із саліцилатів.

▼ Гостре отруєння саліцилатами (переважно у дітей та при спробі самогубства) спричиняє значні порушення кислотно-лужного та електролітного балансу. Саліцилати роз'єднують окисне фосфорилювання (переважно в скелетних м'язах), що призводить до гіпертермії, збільшення споживання кисню і, отже, підвищення вироблення вуглекислого газу. Це стимулює дихання, яке також посилюється безпосередньо дією ліків на дихальний центр. У результаті гіпервентиляції спричиняє алкалоз органів дихання, який зазвичай компенсується нирковими механізмами, що передбачають підвищену екскрецію бікарбонату. Більші дози насправді зумовлюють пригнічення дихального центру, менше видихається CO_2 , і, отже, його об'єм у крові збільшується. Оскільки це накладається на зниження рівня бікарбонату плазми, виникне некомпенсований респіраторний ацидоз, що може ускладнитися метаболічним ацидозом, який розвивається внаслідок накопичення метаболітів піровиноградної, молочної та ацетооцтової кислот (непрямої наслідок неспареного окисного фосфорилювання). Може бути гіпертермія, вторинна внаслідок підвищеної швидкості метаболізму, а зневоднення – як наслідок багаторазового блювання. У ЦНС початкове збудження з часом замінюється комою і пригніченням дихання. Також можуть виникати кровотечі, переважно внаслідок пригніченої агрегації тромбоцитів.

Взаємодія лікарських засобів

Аспірин може спричинити потенційно небезпечне посилення ефекту варфарину, частково витісняючи його із місць зв'язування з білками плазми крові (розд. 11), тим самим збільшуючи його ефективну концентрацію, а частково тому, що його вплив на тромбоцити додатково перешкоджає гемостазу (див. розд. 25). Аспірин також антагонізує дію деяких антигіпертензивних та урикозуричних засобів, таких як пробенецид та сульфінпіразон. Оскільки низькі дози аспірину можуть самі по собі зменшити виведення уратів (розд. 30), його не слід застосовувати при подагрі.

ПАРАЦЕТАМОЛ

Парацетамол (у США називається ацетамінофеном) – один із найбільш часто вживаних ненаркотичних знеболювальних жарознижувальних засобів, що є компонентом багатьох патентованих препаратів, які продаються без рецепта. Певною мірою препарат є аномалією: хоча він є чудовим знеболювальним, його протизапальна дія не значна і, схоже, обмежується кількома особливими випадками (наприклад запалення після видалення зубів; див.: Skjelbred et al., 1984). Він також, по суті, позбавлений шлункових та тромбоцитарних ефектів інших НПЗЗ. З цих причин парацетамол іноді взагалі не класифікується як НПЗЗ.

▼ Жарознижувальну та знеболювальну активність можна пояснити пригніченням синтезу простагландинів у ЦНС. Доведено, що парацетамол пригнічує біосинтез простагландинів у деяких експериментальних умовах (наприклад у ЦНС під час гарячки), але не в інших (див. також розд. 43). Було запропоновано різні способи розв'язання цієї проблеми, зокрема з огляду на наявність чутливої до парацетамолу ізоформи ЦОГ у ЦНС. Альтернативне пояснення полягає в тому, що він діє як відновник для інгібування ферментів ЦОГ. Інгібування було б більш ефективним у конкретному окиснювальному середовищі ЦНС (Ouellet & Percival, 2001).

Фармакокінетичні аспекти

Парацетамол добре всмоктується при пероральному застосуванні, у цьому разі пікові концентрації в плазмі досягаються через 30–60 хв. Період напіввиведення терапевтичних доз у плазмі становить 2–4 год, але при застосуванні токсичних доз він може тривати до 4–8 год. Парацетамол інактивується в печінці, кон'югуючись шляхом глюкуронування або сульфатування.

Небажані ефекти

При застосуванні терапевтичних доз побічні ефекти спостерігаються рідко і є незначними, хоча іноді виникають шкірні алергічні реакції. Регулярне вживання великих доз протягом тривалого періоду може спричинити ураження нирок. Однак токсичні дози (10–15 г) призводять до потенційно смертельної гепатотоксичності та нефротоксичності. Це відбувається, коли нормальні реакції кон'югації насичуються, а препарат замість цього метаболізується змішаними оксидазами. Утворюється токсичний метаболіт – *N*-ацетил-*p*-бензохінонімін (NABQI), який зазвичай інактивується кон'югацією з глутатіоном, але коли вміст глутатіону вичерпується, токсичний проміжний продукт накопичується в печінці та ниркових каналцях і спричинює некроз. Регулярне, але не надмірне, вживання алкоголю може посилити токсичність парацетамолу, експресуючи мікросомальні ферменти печінки, що виробляють токсичний метаболіт (див.: Prescott, 2000).

Парацетамол

Парацетамол – це загальнозживаний препарат, який широкодоступний у вільному продажу. Він має потужні знеболювальні та жарознижувальні ефекти, але значно слабшу протизапальну дію, ніж інші нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Його інгібувальна щодо циклооксигенази дія, схоже, в основному обмежена ферментом у центральній нервовій системі (ЦНС).

- Призначається перорально та метаболізується в печінці (період напіввиведення 2–4 год).
- Токсичні дози спричиняють нудоту та блювання, а потім через 24–48 год потенційно смертельне ураження печінки шляхом насичення нормальних кон'югувальних ферментів, що призводить до перетворення препарату за допомогою змішаних функцій оксидаз у *N*-ацетил-*p*-бензохінонімін. Якщо цей метаболіт не інактивується кон'югацією з глутатионом, він реагує з клітинними білками, що зумовлюють пошкодження тканин.
- Засоби, що підвищують рівень глутатіону (внутрішньовенне введення **ацетилцистеїну** або перорального **метіоніну**), можуть запобігти ураженню печінки, якщо вводити їх якомога раніше.

▼ Початковими симптомами гострого отруєння парацетамолом є нудота та блювання; гепатотоксичність виникає через 24–48 год. Детальніше про токсичні ефекти можна прочитати в розд. 58. Якщо пацієнта оглянуто досить швидко після вживання високих доз препарату, пошкодженню печінки можна запобігти введенням засобів, що збільшують утворення глутатіону в печінці (ацетилцистеїн внутрішньовенно або метіонін перорально). Якщо після вживання великої дози минуло більше ніж 12 год, менш ймовірно, що антидоти, які самі можуть спричинити несприятливі наслідки (нудота, алергічні реакції), будуть корисними. На жаль, вживання великої кількості парацетамолу є поширеним методом самогубства.

КОКСИБИ

Кілька коксидів було вилучено відповідно до заяв про серцево-судинну та іншу токсичність, але три лікарські засоби нині доступні для клінічного застосування у Великій Британії. Зазвичай коксиди призначають пацієнтам, для яких лікування звичайними НПЗЗ може асоціюватися із високою ймовірністю серйозних побічних ефектів з боку органів травлення. Однак це може стосуватися і коксидів, можливо тому, що ЦОГ-2 була причетна до загоєння вже наявних виразок, і гальмування може затримати відновлення після попередніх уражень. Як і у випадку з іншими НПЗЗ, перед довготривалим лікуванням слід оцінювати ризик розвитку серцево-судинних захворювань.

Целекоксид та еторикоксид

Целекоксид та еторикоксид застосовують для полегшення симптомів при лікуванні артрозу й ревматоїдного артрити та деяких інших станів.

▼ Обидва призначаються перорально і мають подібні фармакокінетичні профілі, добре засвоюються з досягненням пікових концентрацій у плазмі крові протягом 1–3 год. Вони екстенсивно (> 99 %) метаболізуються в печінці, а зв'язування з білками плазми крові є високим (> 90 %). Поширені небажані ефекти можуть включати головний біль, запаморочення, висип та периферійні набряки, спричинені затримкою рідини. Через потенційну роль ЦОГ-2 у загоєнні виразок, пацієнтам із наявними захворюваннями слід уникати вживання препаратів.

Парекоксид

Парекоксид є проліками **вальдекоксибу**. Нині останній препарат відмінено, але парекоксид має ліцензію на короткочасне лікування післяопераційного болю. Його вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Швидко та практично повністю (> 95 %) перетворюється в активний вальдекоксид шляхом ферментативного гідролізу в печінці.

▼ Максимальний рівень у крові досягається приблизно впродовж 30–60 хв, залежно від шляху введення. Зв'язування з білками плазми високе. Активний метаболіт, вальдекоксид, перетворюється в печінці на різні неактивні метаболіти і має період напіввиведення з плазми приблизно 8 год. Повідомлялося про шкірні реакції, деякі з них серйозні, при застосуванні вальдекоксибу, і за пацієнтами слід ретельно спостерігати. Препарат також слід з обережністю призначати пацієнтам із порушеннями функцій нирок, є випадки ниркової недостатності після його застосування. Також може спостерігатися післяопераційна анемія.

АНТИРЕВМАТИЧНІ ЗАСОБИ

Ревматоїдний артрит є одним із найпоширеніших хронічних запальних станів у розвинених країнах і частою причиною інвалідності⁷. Уражені суглоби стають набряклими, болючими, деформованими та нерухомими. У кожного третього пацієнта з ревматоїдним артритом захворювання може призвести до інвалідності. Захворювання також спричиняє серцево-судинні та інші системні прояви і підвищений ризик смертності. Дегенеративні зміни суглобів, зумовлені аутоімунною реакцією, характеризуються запаленням, проліферацією синовіальної тканини та ерозією хряща і кістки. Первинні запальні цитокіни, IL-1 і (особливо) ФНП- α , відіграють головну роль у захворюванні (розд. 19). Спроценова схема, що показує розвиток ревматоїдного артрити та мішені дії лікарських засобів, наведена на рис. 27.3. Девіс і Мейттесон (Davis and Matteson, 2012) переглянули класифікацію та лікування цього важкого інвалідизувального захворювання.

⁷ Термін «артрит» стосується запальних розладів суглобів. Клінічно відомо понад 50 типів артритів. Проте для неспеціаліста зазвичай немає різниці між *остеоартритом* і *ревматоїдним артритом*. Їх часто плутають, хоча вони цілком окремі захворювання.

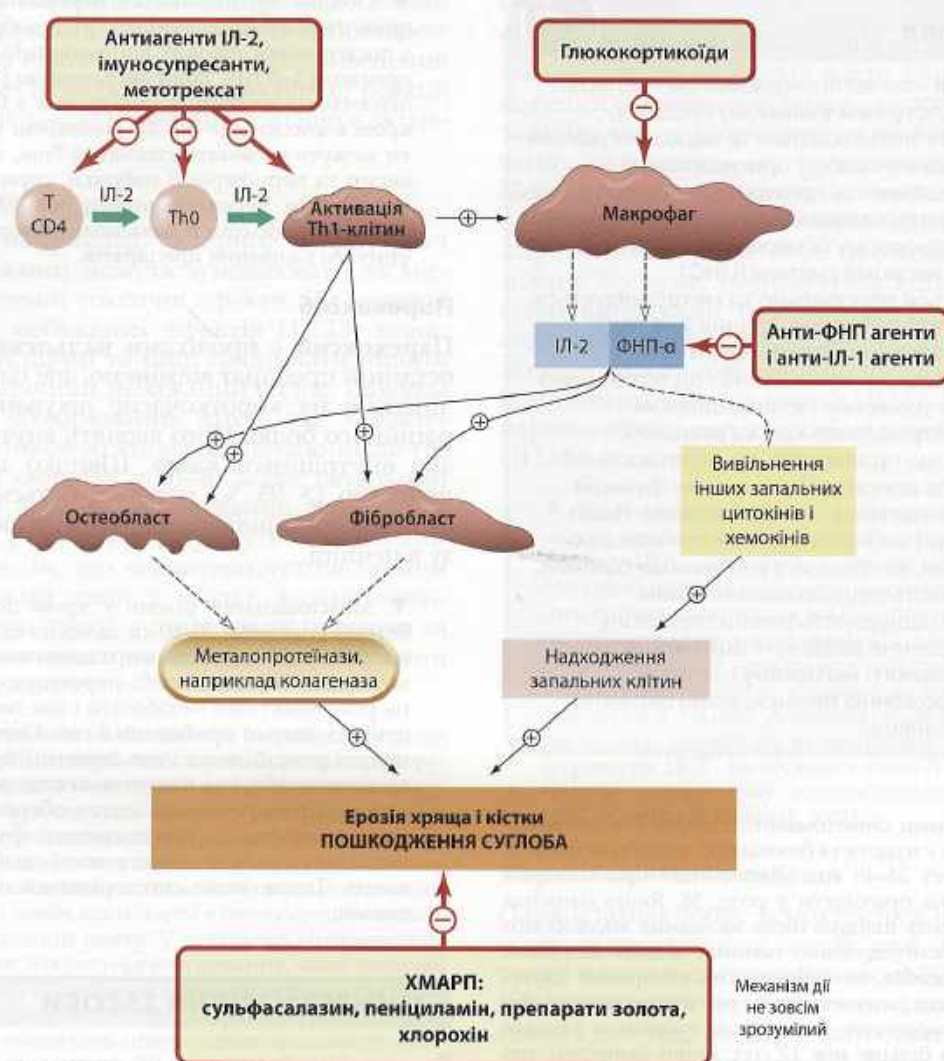


Рис. 27.3 Принципова схема клітин та медіаторів, що беруть участь у патогенезі ревматоїдного ураження суглобів, із зазначенням мішеней дії протиревматичних препаратів. Детально про антиагенти ФНП, ІЛ-1 та ІЛ-2 див. розд. 7 і табл. 27.3

ХВОРОБОМОДИФІКУВАЛЬНІ АНТИРЕВМАТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

Найчастіше на початку лікування використовуються такі лікарські засоби, як хворобомодифікувальні антиревматичні препарати⁸ (ХМАРП, особливо метотрексат) та НПЗЗ. На відміну від НПЗЗ, які лише зменшують симптоми, ХМАРП мають за мету зупинити або змінити основну хворобу. Попри те, що багато з цих тверджень помилкові й надто оптимістичні, ці лікарські засоби тим не менш корисні при лікуванні окремих груп пацієнтів, і Pau (Rau, 2005)

⁸ Історично їх так назвали, оскільки, на відміну від НПЗЗ, вони знижували швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) як маркер гострого запалення, пов'язаного зі збільшенням фібриногену плазми. Сьогодні для ревматологів кращими біохімічними маркерами активності захворювання є переважно інші реактиви гострої фази, такі як С-реактивний білок (СРБ).

аргументував їх подальше використання, незважаючи на наявність нових антицитокінових засобів (див. далі). Термін ХМАРП – це нечітке поняття, яке було розширене для охоплення гетерогенної групи агентів з різними хімічною структурою та механізмом дії. До цієї категорії входять метотрексат, сульфасалазин, препарати золота, пеніциламін, хлорохін та інші протималярійні засоби (табл. 27.2), а також різні імуносупресанти.

▼ Протиревматичну дію більшості цих засобів було виявлено завдяки поєднанню випадковості та клінічної інтуїції. Коли їх почали застосовувати, про їх механізм дії нічого не було відомо, й у подальшому пройшли десятиліття експериментів *in vitro* у здивуванні, а не розумінні. У разі успіху ХМАРП зазвичай покращують симптоми та зменшують активність захворювання при ревматоїдному артриті, що вимірюється зменшенням кількості набрякліх і болючих суглобів, оцінкою болю, інвалідності, рентгенологіч-

Таблиця 27.2 Порівняння деяких хворобомодифікувальних та імуносупресивних лікарських засобів, які використовуються при лікуванні артритів

Тип	Лікарський засіб	Показання	Примітки
Препарати золота	Натрію ауротіомалат	Прогресивний РА	Багато побічних ефектів. Тривала затримка дії
Антималарійні	Хлорохін	Помірний РА, СЧВ	Використовується, коли інші методи лікування не ефективні
	Гідроксихлорохіну сульфат	Помірний РА, СЧВ	Також корисний при деяких ураженнях шкіри
	Метотрексат	Помірний та тяжкий РА, псоріаз, ЮРА	Препарат «першого вибору». Також використовується при хворобі Крона та лікуванні раку. Часто застосовується в поєднанні з іншими препаратами
Імуномодулятори	Азатиоприн	Псоріатичний артрит, запальні захворювання кишок	Використовується, коли інші методи лікування не ефективні. Також використовується при відторгненні трансплантатів, запальних захворюваннях кишок та екземі
	Циклоспорин	Тяжкий РА, atopічний дерматит, псоріатичний артрит	Використовується, коли інші методи лікування не ефективні, при деяких шкірних захворюваннях та відторгнення трансплантата
	Циклофосфамід	Тяжкий РА	Використовується, коли інші методи лікування не ефективні
	Лефлуномід	Помірний та тяжкий псоріатичний артрит	Також застосовується при псоріатичному артриті
НПЗЗ	Сульфасалазин	РА, псоріатичний артрит, ЮРА	Препарати першого вибору. Також застосовується при виразковому коліті
Метаболіт пеніциліну	Пеніциламін	Тяжкий РА	Багато побічних ефектів. Тривала затримка дії

ЮРА – ювенільний ревматоїдний артрит; НПЗЗ – нестероїдні протизапальні лікарські засоби; РА – ревматоїдний артрит; СЧВ – системний червоний вовчак.

(Дані з різних джерел, включаючи Британський національний формуляр, 2017)

ної картини й концентрації білків гострої фази та ревматоїдного фактора в сироватці крові (імуноглобулінові IgM-антитіла проти IgG-хазіяна).

ХМАРП іноді називають *препаратами другого ряду*, маючи на увазі, що до них вдаються лише тоді, коли інші види терапії (наприклад НПЗЗ) не дають результатів, але терапія ХМАРП може бути розпочата, як тільки буде встановлений чіткий діагноз. Їх клінічні ефекти переважно повільні (місяці) і забезпечуються «прикриттям» НПЗЗ під час цієї фази застосування. Якщо терапія є успішною (а рівень успіху є різним), супутню терапію НПЗЗ (або глюкокортикоїдами) можна зменшити. Деякі ХМАРП (наприклад метотрексат) застосовують при лікуванні інших хронічних запальних захворювань, тоді як інші (наприклад пеніциламін) не виявляють загальної протизапальної дії. Механізми дії ХМАРП були розглянуті Кутоло (Cutolo, 2002) і Чандрашекара (Chandrashekar, 2013).

Метотрексат

Метотрексат є антагоністом фолієвої кислоти з цитотоксичною та імуносупресивною активністю (розд. 57). Він виявляє корисну та надійну протиревматичну дію і є поширеним препара-

том першого вибору. Він починає діяти швидше, ніж інші ХМАРП, але лікування слід ретельно контролювати через пригнічення функції кісткового мозку, що спричиняє падіння рівня лейкоцитів і тромбоцитів (потенційно смертельне) та цироз печінки. Однак він перевершує більшість інших ХМАРП з погляду ефективності та безпеки пацієнта, і часто його застосовують разом із антицитокіновими препаратами. Механізм його дії не пов'язаний з впливом на фолієву кислоту (яку регулярно вживають паралельно для запобігання порушенню крові), але цілком може бути пов'язаний з її здатністю блокувати поглинання аденозину (див. розд. 17 та публікацію: Chan і Cronstein, 2010).

Сульфасалазин

Сульфасалазин, інший поширений ХМАРП першого вибору у Великій Британії, спричиняє ремісію при активному ревматоїдному артриті, а також застосовується при хронічних запальних захворюваннях кишок (див. розд. 31). Ймовірно, він частково діє через інгібування шляхів ЦОГ та ліпоксигенази або знешкодження токсичних вільних радикалів, а також зменшує вивільнення IL-8 з міофібробластів товстої кишки, що перед-

бачас додатковий імуносупресивний механізм (Lodowska et al., 2015). Препарат являє собою комплекс сульфаніаміду (сульфапіридину) та саліцилату і розщеплюється на складники бактеріями в товстій кишці. Він погано всмоктується після вживання всередину.

▼ Сульфасалазин зазвичай добре переноситься, загальні побічні ефекти включають порушення функціонування органів травлення, нездужання та головний біль. Можуть виникати шкірні реакції та лейкопенія, але вони оборотні після припинення вживання препарату. Поглинання фолієвої кислоти інколи порушується; цьому можна протидіяти за допомогою добавок фолієвої кислоти. Також повідомлялося про оборотне зменшення кількості сперми. Як і в разі з іншими сульфаніамідами, у деяких пацієнтів можуть спостерігатися пригнічення функції кісткового мозку та реакції анафілактичного типу. Може знадобитися гематологічний моніторинг.

Пеніциламін

Пеніциламін – це *диметилцистеїн*; він утворюється внаслідок гідролізу пеніциліну і з'являється в сечі після лікування цим препаратом. D-ізомер використовується в терапії ревматичної хвороби. Близько 75 % пацієнтів з ревматоїдним артритом реагують на пеніциламін. Терапевтичні ефекти виявляються протягом тижнів, але не досягають плато впродовж декількох місяців. Вважається, що пеніциламін модифікує ревматичну хворобу частково за рахунок зниження імунної відповіді та генерації IL-1 та/або частково за рахунок попередження дозрівання новосинтезованого колагену. Однак точний механізм дії все ще залишається предметом здогадок. Препарат має високореактивну тіолову групу, а також металохелатувальні властивості, які добре використовуються при лікуванні *хвороби Вільсона* (патологічне відкладення міді, що спричиняє нейродегенерацію та захворювання печінки) та отруєнні важкими металами.

▼ Пеніциламін призначають перорально, але абсорбується лише приблизно половина дози. Він досягає пікових концентрацій у плазмі крові за 1-2 год і виводиться із сечею. Лікування починають з низьких доз і збільшують поступово, щоб мінімізувати небажані наслідки, які виникають приблизно у 40 % пацієнтів і можуть потребувати припинення терапії. Висип та стоматит є найпоширенішими небажаними ефектами, але можуть зникнути, якщо дозу знизити. Також спостерігається анорексія, гарячка, нудота, блювання та порушення смаку (останні пов'язані з хелатуванням цинку), які, проте, зникають при продовженні лікування. Протеїнурія трапляється у 20 % пацієнтів і потребує моніторингу. На початку лікування також необхідний гематологічний моніторинг. Тромбоцитопенія може потребувати зменшення дози. Лейкопенія або апластична анемія є абсолютними протипоказаннями, як і аутоімунні захворювання (наприклад, тиреоїдит, міастенія). Оскільки пеніциламін є хелатором металів, його не слід давати зі сполуками золота (див. далі).

Золото

Золото вводять у вигляді органічного комплексу, ауротіомалату натрію. Протизапальний ефект

розвивається повільно протягом 3–4 міс. Біль і набряк суглобів стихають, і прогресування пошкодження кісток і суглобів зменшується. Механізм дії не зрозумілий. Ауротіомалат натрію вводять глибоко внутрішньом'язово. Сполуки золота поступово накопичуються в синовіальних клітинах суглобів, а також інших тканин, таких як клітини печінки, каналці нирок, кора надниркових залоз та макрофаги, і залишаються деякий час після припинення лікування. Виведення здебільшого через нирки, але частина виводиться через травний тракт. Спочатку період напіввиведення становить 7 днів, але збільшується з тривалістю лікування, тому препарат зазвичай дають спочатку щотижня, потім щомісяця.

▼ Небажані ефекти при застосуванні натрію ауротіомалату спостерігаються приблизно у третини пацієнтів, а серйозні токсичні ефекти – приблизно в одного пацієнта з 10. До важливих небажаних ефектів належать висипання (які можуть бути тяжкими), виразка в роті, неспецифічні грипоподібні симптоми, протеїнурія, тромбоцитопенія та дискразії крові. Можуть виникати анафілактичні реакції. Якщо терапію припиняють, коли з'являються ранні симптоми, частота серйозних токсичних ефектів є відносно низькою.

Протималярійні лікарські засоби

Гідроксихлорохін та хлорохін – це 4-амінохінолінові препарати, що використовуються переважно для профілактики та лікування малярії (розд. 55), але вони також застосовуються як ХМАРП. Хлорохін зазвичай зарезервований для випадків, коли інші методи лікування не дають результатів. Вони також використовуються для лікування іншого аутоімунного захворювання – системного червоного вовчака, але протипоказані пацієнтам із псоріатичною артропатією, оскільки посилюють ураження шкіри. Пов'язаний антималярійний препарат, **мепакрин**, також іноді використовується при дискоїдному (шкірному) вовчаку. Протиревматичні ефекти виявляються лише через місяць і більше після початку застосування препарату, і лише приблизно половина пролікованих пацієнтів відповідає на лікування. Введення, фармакокінетичні аспекти та небажані ефекти хлорохіну розглядаються в розд. 55; особливо важливим є скринінг на токсичність щодочей.

ІМУНОСУПРЕСАНТИ

Імуносупресанти використовуються для терапії аутоімунного захворювання, а також для профілактики та/або лікування відторгнення трансплантата. Оскільки ці препарати погіршують імунну відповідь, вони становлять небезпеку зменшення реакції на інфекції та можуть сприяти появі злоякісних клітинних ліній. Однак взаємозв'язок між цими несприятливими ефектами та ефективністю запобігання відторгненню трансплантата різниться залежно від різних препаратів. Клінічне застосування імуносупресантів наведено у відповідному блоці.

Клінічне застосування імуносупресантів

Імуносупресанти застосовуються часто в поєднанні з глюкокортикоїдними та/або цитотоксичними препаратами:

- Для уповільнення прогресування ревматоїдних та інших артритів, включаючи псоріатичний артрит, анкілозний спондиліт, ЮРА: *хворобомодифікувальні антиревматичні препарати* (ХМАРП), наприклад **метотрексат**, **лефлуномід**, **циклоспорин**; *модулятори цитокінів* (наприклад, **адалімумаб**, **етанерцепт**, **інфліксимаб**) використовуються, коли відповідь на метотрексат або інші ХМАРП була неадекватною.
- Для пригнічення відторгнення трансплантованих органів, наприклад **циклоспорин**, **такролімус**, **сиролімус**.
- Для пригнічення негативного впливу трансплантата на хазяїна після трансплантації кісткового мозку, наприклад **циклоспорин**.
- При аутоімунних розладах, включаючи ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, деякі форми гемолітичних анемій, гломерулонефритів та міастенії гравіс.
- При тяжких запальних захворюваннях кишок (наприклад, **циклоспорин** при виразковому коліті, **інфліксимаб** при хворобі Крона).
- При тяжких захворюваннях шкіри (наприклад, **пімекролімус**, **такролімус** – місцево при атопічному дерматиті, неконтрольованому максимальними дозами місцевих глюкокортикоїдів; **етанерцепт**, **інфліксимаб** – при дуже тяжкому плямистому псоріазі, який не реагує на **метотрексат** або **циклоспорин**).

Більшість з цих лікарських засобів діють під час фази індукції імунної відповіді, зменшуючи проліферацію лімфоцитів (див. розд. 7), хоча інші також інгібують прояви ефекторної фази. Є три основні групи:

- лікарські засоби, що пригнічують вироблення або дію ІЛ-2 (наприклад, **циклоспорин**, **такролімус** та супутні препарати);
- лікарські засоби, що пригнічують експресію генів цитокінів (наприклад кортикостероїди);
- лікарські засоби, що пригнічують синтез пурину або піримідину (наприклад, **азатіоприн**, **мікофенолат мофетил**, **лефлуномід**).

Циклоспорин

Циклоспорин – це природна сполука, вперше виявлена в грибі. Це циклічний пептид з 11 амінокислотних залишків (включаючи деякі, які не трапляються у тварин) з сильною імуносупресивною активністю, але він не впливає на гостру запальну реакцію як таку. Його незвична активність, яка (на відміну від більшості попередніх імуносупресантів) не спричиняє цитотоксич-

Імуносупресанти

- Клональну проліферацію Т-хелперних клітин можна зменшити за рахунок інгібування транскрипції інтерлейкіну ІЛ-2: так діють **циклоспорин**, **такролімус**, **сиролімус**, **пімекролімус** та **глюкокортикоїди**.
– Циклоспориноподібні препарати зв'язуються з цитозольними білками (імунофілінами), які інгібують кальциневрин, спричиняючи зміни в транскрипції генів.
- Застосовують перорально або внутрішньовенно; загальним несприятливим ефектом є нефротоксичність.
- Щодо дії глюкокортикоїдів див. окремий блок.
- Проліферація лімфоцитів також блокується за допомогою інгібіторів синтезу ДНК, таких як:
– **азатіоприн**, через його активний метаболіт меркаптопурин;
– **мікофенолат мофетил** через пригнічення синтезу пурину *de novo*;
– **лефлуномід** через інгібування метаболітом синтезу піримідину.

ності, була виявлена в 1972 р. і мала вирішальне значення для розвитку трансплантаційної хірургії (детальний огляд див.: Borel et al., 1996). Препарат виявляє різні ефекти, але для імуносупресії мають значення такі:

- зменшення клональної проліферації Т-клітин, переважно шляхом інгібування синтезу ІЛ-2 і, можливо, також за рахунок зменшення експресії рецепторів ІЛ-2;
- зниження індукції та клональної проліферації цитотоксичних Т-клітин із Т-клітин-попередників CD8+;
- зниження функції ефекторних Т-клітин, відповідальних за клітинно-опосередковану відповідь (наприклад зниження гіперчутливості уповільненого типу);
- деяке зменшення Т-клітинних реакцій В-клітин.

Основним ефектом є відносно селективний інгібувальний вплив на транскрипцію гена ІЛ-2, хоча також відомо про подібний ефект на інтерферон (ІФН) γ та ІЛ-3.

Зазвичай взаємодія антигена з рецептором клітин Т-хелперів (Th) призводить до збільшення внутрішньоклітинного Ca^{2+} (розд. 2 і 7), що, в свою чергу, стимулює кальциневрин, фосфатазу. Це активує різні фактори транскрипції, які ініціюють експресію ІЛ-2. Циклоспорин зв'язується з **циклофіліном**, цитозольним білком, членом родини імунофілінів (група білків, що діють як внутрішньоклітинні рецептори для таких препаратів). Комплекс лікарський препарат-імунофілін пов'язує та пригнічує кальциневрин, який діє протилежно до багатьох протеїнкіназ, що беруть участь у передачі сигналу (див. розд. 3), тим самим запобігаючи активації Th-клітин і продукуванню ІЛ-2 (розд. 7).

Сам циклоспорин погано засвоюється при вживанні, але його можна приймати перорально у формі, що легше всмоктується, або шляхом внутрішньовенної інфузії. Після перорального приймання пікові концентрації в плазмі зазвичай досягаються приблизно через 3–4 год. Період напіввиведення з плазми становить близько 24 год. Метаболізується в печінці, і більша частина метаболітів виводиться з жовчю. Циклоспорин накопичується в більшості тканин у концентраціях, що в 3–4 рази перевищують концентрації, виявлені в плазмі. Частина препарату залишається в лімфомієлоїдній тканині та у жирових депо протягом деякого часу після припинення приймання.

Найпоширенішим і найсерйознішим небажаним ефектом циклоспорину є нефротоксичність, яка, як вважають, не пов'язана з пригніченням кальциневрину. Це може бути обмежувальним фактором при застосуванні препарату в деяких пацієнтів (див. розд. 58). Також можуть виникати гепатотоксичність та артеріальна гіпертензія. Менш важливі небажані ефекти – анорексія, м'якість, гірсутизм, тремор, парестезія (відчуття поколювання), гіпертрофія ясен (особливо за одночасного призначення з антагоністами кальцію при гіпертензії; розд. 23) та порушення функціонування органів травлення. Циклоспорин не чинить інгібувального впливу на кістковий мозок.

Такролімус

Такролімус – це макролідний антибіотик грибкового походження з дуже подібним до циклоспорину механізмом дії, але більшою потужністю. Основна відмінність полягає в тому, що внутрішнім рецептором цього препарату є не циклофілін, а інший імунофілін, який називається FKBP (так званий FK-зв'язувальний білок, оскільки такролімус спочатку називали FK506). Комплекс такролімус–FKBP пригнічує кальциневрин з ефектами, описаними раніше. Він не застосовується при артриті, а переважно при трансплантації органів та тяжкому atopічному дерматиті. **Пімекролімус** (місцево застосовується для лікування atopічного дерматиту) діє подібним чином. **Сиролімус** (застосовується для запобігання відторгненню органів після трансплантації, а також для покриття серцевих стентів, щоб запобігти рестенозу; розд. 22) також поєднується з імунофіліном, але активує протеїнкіназу для отримання його імуносупресивного ефекту.

▼ Такролімус можна призначати перорально, внутрішньовенно або як мазь для місцевого застосування при запальних захворюваннях шкіри. Він на 99 % метаболізується в печінці та має період напіввиведення близько 7 год. Небажані ефекти такролімусу подібні до ефектів циклоспорину, але є більш серйозними. Частота нефротоксичності та нейротоксичності вища, але гірсутизму – нижча. Можуть виникати порушення функціонування органів травлення та обміну речовин (гіперглікемія). Відомо про тромбоцитопенію та гіперліпідемію, але вони зменшуються в разі зниження дози.

Азатіоприн

Азатіоприн перешкоджає синтезу пуринів і є цитотоксичним. Він широко застосовується для імуносупресії, особливо для контролю аутоімунних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, та для запобігання відторгненню тканин під час трансплантаційної хірургії. Цей препарат метаболізується до меркаптопурину, аналога, який пригнічує синтез ДНК (див. розд. 57). Інгібує клональну проліферацію під час фази індукції імунної відповіді (див. розд. 7) за допомогою цитотоксичної дії на клітини, що діляться, він пригнічує як клітинні, так і опосередковані антитілами імунні відповіді. Як і в разі з меркаптопурином, основним небажаним ефектом є пригнічення функції кісткового мозку. Інші токсичні ефекти: нудота та блювання, висип на шкірі та легка гепатотоксичність.

Циклофосфамід

Циклофосфамід є потужним імуносупресантом, який в основному використовується для лікування раку. Механізм його дії пояснено в розд. 57. Він виявляє значну токсичність і тому зазвичай зарезервований для серйозних випадків ревматоїдного артриту, при яких усі інші методи терапії виявилися неефективними.

Мофетил мікофенолат

Мофетил мікофенолат є напівсинтетичним похідним грибкового антибіотика і використовується для запобігання відторгненню органів. В організмі він перетворюється на мікофенольну кислоту, яка стримує проліферацію як Т-, так і В-лімфоцитів та зменшує вироблення цитотоксичних Т-клітин, інгібуючи інозинмонофосфатдегідрогеназу. Цей фермент має вирішальне значення для біосинтезу пурину *de novo* як у Т-, так і у В-клітинах (інші клітини можуть генерувати пурини іншим шляхом), тому препарат має досить селективну дію.

▼ Мофетил мікофенолат призначають перорально, він добре засвоюється. Гідроксиди магнію та алюмінію погіршують абсорбцію, а колестираміни знижують концентрацію в плазмі. Метаболіт мікофенольної кислоти зазнає enteroгепатичного циклу і виводиться нирками у вигляді неактивного глюкуроніду. Поширені небажані ефекти з боку органів травлення.

Лефлуномід

Лефлуномід, що застосовується переважно для лікування ревматоїдного артриту та зрідка для запобігання відторгненню трансплантата, має відносно специфічний інгібувальний ефект на активовані Т-клітини. Він трансформується в метаболіт, який пригнічує *de novo* синтез піримідинів, інгібуючи дигідрооротатдегідрогеназу. Препарат перорально активний і добре всмоктується із травного тракту, має тривалий період напіввиведення з плазми, а активний метаболіт зазнає enteroгепатичної циркуляції.

Небажані ефекти включають діарею, алопецію, підвищення рівня печінкових ферментів і ризик печінкової недостатності. Тривалий період напіввиведення збільшує ризик кумулятивної токсичності.

Глюкокортикоїди

Терапевтична дія глюкокортикоїдів включає як інгібувальний вплив на імунну відповідь, так і протизапальну дію. Вони описані в розд. 34, а мішені їх дії на клітинні імунні відповіді зображено на рис. 27.3. Глюкокортикоїди є переважно імуносупресантами, оскільки, як і циклоспорин, стримують клональну проліферацію Тh-клітин шляхом зменшення транскрипції гена IL-2. Однак вони також зменшують транскрипцію багатьох інших генів цитокінів (включаючи гени ФНП- α , IFN- γ , IL-1 та багатьох інших інтерлейкінів) як у фазі індукції, так і в ефекторній фазі імунної відповіді. Синтез та вивільнення протизапальних білків (наприклад, анексину-1, інгібіторів протеази) також посилюються. Ці ефекти опосередковуються через пригнічення дії факторів транскрипції, таких як активатор протеїн-1 та NF- κ B, а також через дію лігандованого глюкокортикоїдного рецептора в цитозолі клітин-мішеней (розд. 3).

АНТИЦИТОКІНОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ІНШІ БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

Біофармацевтичні препарати, про які йтиметься в цьому розділі, становлять найбільший технологічний та концептуальний прорив у лікуванні важкого протягом десятиліть хронічного запалення (див.: Maini, 2005). Ці препарати є розробленими рекомбінантними антитілами та іншими білками (див. розд. 5). Їх складно і дорого виробляти, що обмежує їх використання. У Великій Британії вони зазвичай призначаються Національною службою охорони здоров'я пацієнтам, які не реагують належно на іншу терапію ХМАРП, їх вводять під наглядом спеціалістів. Деякі з них застосовуються в комбінації з метотрексатом, який, очевидно, забезпечує синергічну протизапальну дію.

Характеристики та показання до застосування деяких сучасних біофармацевтичних препаратів наведені в табл. 27.3. Вплив двох з цих засобів на ревматоїдний артрит показано на рис. 27.4. Багато з них нейтралізують розчинні цитокіни. Адаліумаб, цертоліумаб пегол, голіумаб, етанерцепт та інфліксимаб впливають на ФНП- α ; мішенню анакінри, секукінумабу та канакінумабу є IL-1; тоциліумабу – IL-6, устекінумабу – IL-12 та IL-23. Абатацепт, алеmtу-зумаб, базиліксимаб, белатацепт, даклізу-маб та наталіумаб націлені на Т-клітини, порушують їх активацію, проліферацію або еміграцію. Дія ритуксимабу та беліумабу спрямована на

В-клітини. Базиліксимаб, белатацепт і даклізу-маб, хоча й не використовуються для лікування артриту, включені до таблиці, оскільки діють, запобігаючи відторгненню трансплантованих органів подібним чином – пригнічуючи проліферацію Т-клітин.

Точатся деякі суперечки щодо точної природи мішені анти-ФНП агентів. Деякі з них націлені як на розчинні, так і на мембранозв'язані форми ФНП, тоді як інші є більш селективними. Антитіла, дія яких спрямована на мембранний ФНП (наприклад, інфліксимаб та адаліумаб), можуть вбивати клітину-хазяїна шляхом індукованого комплектом лізису. Це дає іншу якість ефекту, ніж проста секвестрація розчинного медіатора (наприклад етанерцептом). Цей факт, ймовірно, є причиною того, що деякі з цих препаратів демонструють дещо інший фармакологічний профіль, незважаючи на те, що вони нібито діють за тим самим механізмом (детальніше див.: Arora et al., 2009).

▼ З огляду на білки, жоден із цих препаратів не можна вживати перорально. Зазвичай застосовують підшкірну ін'єкцію або внутрішньовенну інфузію, і їх фармакокінетичні профілі надзвичайно різняться. Режими дозування також відрізняються, так, наприклад, анакінру вводять щодня, ефаліумаб та етанерцепт – один або два рази на тиждень, адаліумаб, цертоліумаб пегол, інфліксимаб та ритуксимаб – кожні два тижні, а абатацепт, беліумаб, голіумаб, наталіумаб та тоциліумаб – щомісяця. Іноді навантажувальну дозу цих препаратів вводять попередньо до регулярного приймання.

Зазвичай ці біофармацевтичні препарати призначаються лише пацієнтам із сильним ураженням або тим, у кого інша терапія не дала результатів. З незрозумілих причин частина цих пацієнтів (близько 30 %) не реагують на лікування, і його здебільшого припиняють, якщо протягом 2-4 тиж. терапевтична користь не виявляється. Деякі дослідження показують, що якщо лікування починають із застосуванням таких препаратів, як інфліксимаб у комбінації з метотрексатом, цей рівень невдач знижується і досягається вищий кінцевий терапевтичний результат (van der Kooij et al., 2009).

Цитокіни мають вирішальне значення для регуляції захисних систем хазяїна (див. розд. 19), а лейкоцити відіграють ключову роль у його успішному функціонуванні. Отже, можна передбачити, що терапія антицитокінами або антилейкоцитами – як і будь-яке лікування, яке перешкоджає імунній функції, – може спричинити приховані захворювання (наприклад, туберкульоз чи гепатит В) або стимулювати умовно-патогенні інфекції. Досліджено, що таке трапляється при застосуванні деяких з цих препаратів: наприклад, адаліумабу, етанерцепту, інфліксимабу, наталіумабу та ритуксимабу. Це питання добре висвітлено у праці: Bongartz et al. (2006). Іншим несподіваним, але на щастя рідкісним ефектом при застосуванні цих препаратів

Таблиця 27.3 Деякі біофармацевтичні препарати, що використовуються для лікування запальних захворювань

Мішень	Препарат	Тип	Механізм дії	Показання
Розчинний ФНП	Адаліумаб	Гуманізоване мАТ	Імунонейтралізація	РА (помірний і тяжкий), ПА, АС, ПП, ХК
	Цертолізумаб пегол	Пегілований фрагмент АТ	Імунонейтралізація	РА ^a (помірний і тяжкий)
	Голіумаб	Гуманізоване мАТ	Імунонейтралізація	РА (помірний і тяжкий), ПА, ПС
	Інфліксимаб	Химерне нейтралізуювальне АТ	Імунонейтралізація	РА ^a (помірний і тяжкий), ПА, АС, ПП
	Етанерцепт	Химерний білок рецептора ФНП людський та р75Fc	Нейтралізація	РА ^a (помірний і тяжкий), ПА, АС, ПП
Розчинний ІЛ-1	Анакінра	Рекомбінантна версія ІЛ-1	Нейтралізація	РА ^a (помірний і тяжкий)
	Секукінамаб	Гуманізоване мАТ	Імунонейтралізація	АС, ПА
	Канакінумаб	Гуманізоване мАТ	Імунонейтралізація	Тяжка подагра
Розчинний ІЛ-6	Тоцилізумаб	Гуманізоване мАТ	Імунонейтралізація	РА ^a (помірний і тяжкий)
Розчинний ІЛ-12 та ІЛ-23	Уstekінумаб	Гуманізоване мАТ	Імунонейтралізація	ПА, ПП (тяжкий)
Т-клітини	Абатацепт	Злитий білок	Попереджує коstimуляцію Т-клітин	РА ^a (помірний і тяжкий)
	Алемтузумаб	Гуманізоване мАТ	Зв'язується з CD-52, спричиняє лізис клітин	Розсіяний склероз
	Базиліксимаб	Химерне мАТ	Антагоніст рецептора ІЛ-2	Імуносупресія в трансплантаційній хірургії
	Белатацепт	Злитий білок	Попереджує активацію Т-клітин	
	Даклізумаб	Гуманізоване мАТ	Антагоніст рецептора ІЛ-2	Тяжкий розсіяний склероз
	Наталізумаб	Гуманізоване мАТ	Інтегран VLA-4 на лімфоцитах (нейтралізує)	
В-клітини	Беліумаб	Гуманізоване мАТ	Імунонейтралізація фактора активації В-клітин	СЧВ
	Ритуксимаб	Химерне мАТ	Спричиняє лізис В-клітин	РА ^a (помірний і тяжкий), деякі злоякісні утворення

^a Використовується разом із метотрексатом.

АТ – антитіло; АС – анкілозний спондиліт; ХК – хвороба Крона; ІЛ – інтерлейкін; мАТ – моноклональне антитіло; ПА – псоріатичний артрит; ПП – плямистий псоріаз (наприклад шкіри); ПС – псоріаз; РА – ревматоїдний артрит; СЧВ – системний червоний вовчак; ФНП – фактор некрозу пухлин.

(Дані з різних джерел, включаючи Британський національний формуляр, 2017)

є початок псоріазоподібного синдрому (Fiorino et al., 2009). У разі використання будь-якого з них можуть спостерігатися гіперчутливість, реакції на місці ін'єкції або легкі симптоми з боку органів травлення.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ПРИ ПОДАГРІ

Подагра – це метаболічне захворювання, за якого кристали уратів відкладаються в тканинах здебільшого через підвищену концентрацію уратів у плазмі. Іноді це пов'язано з надмірним вживанням алкогольних напоїв, особливо пива, або продуктів, багатих на пурини, таких як субпродукти

(урати є продуктом метаболізму пуринів). Інші причини: збільшення клітинного поділу при гематологічних злоякісних захворюваннях, особливо після лікування цитотоксичними препаратами (див. розд. 57), порушення екскреції сечової кислоти такими препаратами, як звичайні терапевтичні дози аспірину (див. раніше). Подагра характеризується надзвичайно болочими періодичними нападами гострого артриту, спричиненими відкладенням кристалів у синовіальній тканині дистальних суглобів, таких як великий палець ноги, а також зовнішнє вухо. Ці тканини заввичай відносно прохолодні, що сприяє відкладенню кристалів. Виникає запальна реакція, що включає активацію систем кініну, комплементу та плазміну (див. розд. 19 і розд. 7, рис. 7.1), гене-

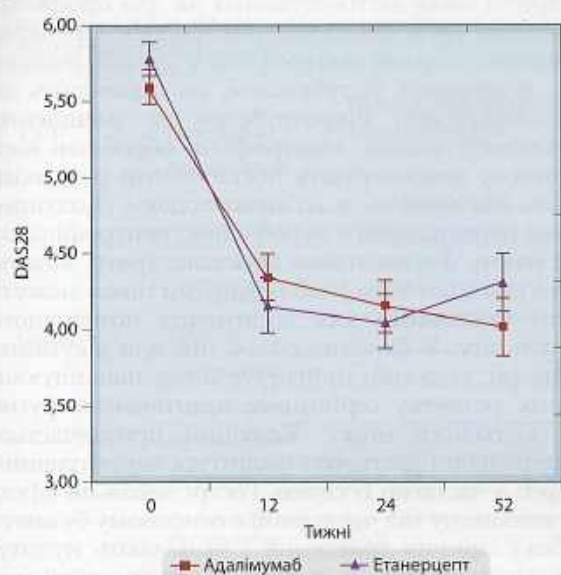


Рис. 27.4 Вплив біофармацевтичних препаратів антицитокінів при ревматоїдному артриті. На цьому рисунку для лікування пацієнтів з активним ревматоїдним артритом використовували адалімумаб (гуманізоване моноклональне антитіло, яке нейтралізує фактор некрозу пухлин) і етанерцепт (химерний білок рецептора ФНП людський). Вісь Y вимірює складені показники активності захворювання, отримані в результаті клінічного оцінювання 28 суглобів (DAS28: чим нижчий показник, тим менш набряклі та болючі суглоби). (За Jobanputra et al., 2012)

Препарати, що застосовуються при подагрі та гіперурикемії

Для лікування гострої подагри:

- Нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ), наприклад **ібупрофен, напроксен**.
- **Колхіцин** корисний, якщо НПЗЗ протипоказані.
- Глюкокортикоїд, наприклад **гідрокортизон** (пероральний, внутрішньом'язовий або внутрішньосуглобовий), є альтернативою НПЗЗ.
- Для профілактики (не слід починати, поки не зникають симптоми): **алопуринол**; урикозуричний препарат (наприклад, **пробенецид, сульфінпіразон**) – для пацієнтів з алергією на **алопуринол**.
- **Расбуриказа** внутрішньовенно для профілактики та лікування гострої гіперурикемії у пацієнтів із гематологічною злоякісною пухлиною із загрозою швидкого лізису.

рування простагландинів, продуктів ліпоксигенази, таких як лейкотрієн B₄ (розд. 18, рис. 18.1), та місцевого накопичення нейтрофільних гранулоцитів. Вони поглинають кристали шляхом



Рис. 27.5 Інгібування синтезу сечової кислоти алопуринолом (детальніше – див. текст)

фагоцитозу, виділяючи шкідливі для тканин токсичні метаболіти кисню і згодом спричиняючи лізис клітин із виділенням протеолітичних ферментів. Кристали уратів також індукують продукцію IL-1 та, можливо, інших цитокінів.

Препарати, що застосовуються для лікування подагри, діють таким чином:

- зменшення синтезу сечової кислоти – **алопуринол** (основний профілактичний препарат) або **фебуксостат**;
- збільшення виведення сечової кислоти – **урикозуричні агенти**: **пробенецид, сульфінпіразон** (див. розд. 30);
- пригнічення міграції лейкоцитів у суглоб – **колхіцин**;
- оскільки це «IL-1-залежне» захворювання, можуть бути корисними біофармацевтичні препарати, такі як анакінра;
- загальний протизапальний та знеболювальний ефект – НПЗЗ та зрідка глюкокортикоїди.

Їх клінічне використання узагальнено у блоці поряд.

Алопуринол

Алопуринол – аналог гіпоксантину, який зменшує синтез сечової кислоти шляхом конкурентного інгібування ксантиноксидази (рис. 27.5). Спочатку препарат перетворюється ксантиноксидазою в алоксантин, який зберігається в тканині протягом тривалого часу і є ефективним неконкурентним інгібітором ферменту. Також відбувається деяке пригнічення синтезу пурину de novo.

Алопуринол знижує концентрацію відносно нерозчинних уратів та сечової кислоти в тканинах, плазмі та сечі, одночасно підвищуючи концентрацію їх більш розчинних попередників, ксантинів та гіпоксантинів. Відкладення криста-

лів уратів у тканинах (тофуси) зворотне, і утворення нирково-уратових каменів гальмується. Алопуринол є препаратом вибору при тривалому лікуванні подагри, але посилює запалення та біль у разі гострого нападу (див. далі). **Фебуксостат** має подібний механізм дії та фармакологію.

Алопуринол вживається перорально і добре всмоктується. Період його напіввиведення становить 2-3 год: його активний метаболіт алоксантин (див. рис. 27.5) має період напіввиведення 18-30 год. Ниркова екскреція – це баланс між клубочковою фільтрацією та чутливою до пробенецидів канальцевою реабсорбцією.

Гострі напади подагри часто виникають на ранніх стадіях терапії (можливо, унаслідок фізико-хімічних змін поверхонь кристалів уратів, оскільки вони починають розчинятися повторно), тому лікування алопуринолом ніколи не починають під час гострого нападу і здебільшого спочатку – в поєднанні з НПЗЗ. Небажаних наслідків небагато. Можуть виникати порушення функціонування органів травлення, алергічні реакції (переважно висип) та деякі проблеми з кров'ю, але вони зазвичай зникають, якщо вживання препарату припинити. Потенційно смертельні захворювання шкіри, такі як токсичний епідермальний некроліз та синдром Стівенса-Джонсона, є рідкісними, але руйнівними.

▼ Алопуринол посилює дію меркаптопурину, антиметаболіту, що застосовується в хіміотерапії раку та інактивується ксантиноксидазою (розд. 57), а також азатіоприном (див. табл. 27.2), який метаболізується до меркаптопурину. Алопуринол також посилює дію іншого протипухлинного препарату – циклофосфаміду (розд. 57). Ефект **варфарину** посилюється, оскільки пригнічується його метаболізм.

Урикозуричні агенти

Урикозуричні препарати збільшують виведення сечової кислоти, діючи безпосередньо на ниркові каналці (див. розд. 30). Вони залишаються корисними для профілактики у пацієнтів з тяжкою рецидивною подагрою, які мають серйозні побічні реакції на алопуринол. Поширені препарати включають пробенецид та сульфінпіразон (який також має активність НПЗЗ). **Бензбромарон** також призначається пацієнтам з нирковою недостатністю. Лікування урикозуричними препаратами розпочинається в поєднанні з НПЗЗ, як у випадку з алопуринолом. Однак аспірин та саліцилати протидіють ефектам урикозуричних препаратів і не повинні застосовуватися одночасно.

Расбуриказа – препарат, що містить фермент оксидазу сечової кислоти, іноді використовується для агресивного лікування подагри. Окиснює сечову кислоту в крові до алантоїну, який є більш розчинним і відповідно легше виводиться.

Колхіцин

Колхіцин – це алкалоїд, видобутий з осіннього крокусу. Він сприятливо впливає на подагричний

артрит і може застосовуватися як для профілактики, так і для зняття гострих нападів. Препарат запобігає міграції нейтрофілів у суглоб, очевидно, зв'язуючись із тубуліном, що приводить до деполімеризації мікротрубочок та зменшення рухливості клітин. Нейтрофіли, оброблені колхіцином, демонструють нестабільний рух, який часто порівнюють з «п'яною ходою». Колхіцин може перешкоджати виробленню нейтрофілами, які мають фагоцитовані кристали урату, запального глікопротеїну. Інші механізми також можуть бути важливими для досягнення позитивного результату. У більших дозах, ніж для лікування подагри, колхіцин пригнічує мітоз, підвищуючи ризик розвитку серйозного пригнічення функції кісткового мозку. Колхіцин призначається перорально і частково виводиться через травний тракт, а частково із сечею. Гострі небажані ефекти колхіцину під час терапії в основному бувають з боку органів травлення і включають нудоту, блювання та біль у животі. Може спостерігатися тяжка діарея⁹, у разі застосування високих доз або тривалого лікування антимітотична дія може спричинити серйозні побічні ефекти, включаючи шлунково-кишкову кровотечу, пошкодження нирок, пригнічення функції кісткового мозку та периферійну нейропатію.

АНТАГОНІСТИ ГІСТАМІНУ

Антигістамінні препарати були представлені Д. Бове (D. Bovet) та його колегами в 1930-х роках, до відкриття чотирьох підтипів рецепторів гістаміну, описаних у розд. 18. За домовленістю, загальний термін «антигістамінний препарат» зазвичай вживають лише щодо антагоністів рецепторів H₁, які використовуються для лікування різних запальних алергічних станів, і саме ці лікарські засоби розглядаються в цьому розділі.

Детальну характеристику деяких типових системних антагоністів рецепторів H₁ наведено в табл. 27.4. На додаток до них, є кілька інших, які в основному використовуються місцево (наприклад, у назальних спреях або очних краплях) при лікуванні полінозу та інших алергічних симптомів. До них належать **антазолін**, **азеластин**, **епінастин**, **олапатадин** та **емедастин**. На додаток до дії антагоністів H₁ деякі антигістамінні препарати (наприклад **кетотифен**) можуть також мати здатність до «стабілізації тучних клітин» та інші протизапальні властивості, не пов'язані з антагонізмом гістаміну (див.: Assanasen & Naclerio, 2002).

Фармакологічні ефекти

Традиційно антигістамінні препарати поділяються на препарати першого покоління, які

⁹ Оскільки терапевтичний індекс низький, раніше ревматологи говорили, що «пацієнти повинні могли бігти, перш ніж вони зможуть ходити!».

Таблиця 27.4 Порівняння деяких загальнозживаних системних антигістамінних препаратів (антагоністів H_1)

Тип	Препарат	Протиалергійне використання	Примітки
Седативні	Алімемазин	К	Сильна седативна дія. Іноді використовується для анестезувальної премедикації
	Хлорфенамін	АЕ, П, К	–
	Цинаризин	–	Також використовується для лікування нудоти, блювання, закахування
	Клемастин	П, К	–
	Циклізин	–	Також використовується для лікування нудоти, блювання, закахування
	Ципрогептадин	П, К	Також використовується при мігрені
	Гідроксизин	К	Може спричинити подовження інтервалу Q–T
	Кетотифен	П	Властивості «стабілізатора» мастоцитів
Неседативні	Прометазин	П, К, АЕ	Виразена седативна дія. Також використовується для лікування нудоти, блювання
	Акривастин	П, К	–
	Біластин	П, К	–
	Цетиризин	П, К	–
	Дезлоратадин	П, К	Метаболіт лоратадину. Тривалої дії
	Фексофенадин	П, К	Кардіобезпечний метаболіт терфенадину
	Левосетиризин	П, К	Ізомер цетиризину
	Лоратадин	П, К	–
	Мізоластин	П, К	Може спричинити подовження інтервалу Q–T
	Рупатадин	П, К	Також агоніст фактора активації тромбоцитів (розд. 18)

АЕ – невідкладна допомога при алергії (наприклад при анафілактичному шоці); П – поліноз; С – седація; К – кропив'янка і/або свербіж.

(Дані з різних джерел, включаючи Британський національний формуляр, 2017)

проникають через гематоенцефалічний бар'єр і часто мають седативні ефекти, та препарати другого покоління, які їх не спричиняють. Деякі оригінальні агенти другого покоління (наприклад **терфенадин**) виявляли певну серцеву токсичність (наприклад, *torsade de pointes* – піруетна тахікардія, див. розд. 22). Хоча ризик був надзвичайно низьким, він збільшувався, коли препарат приймали з грейпфрутовим соком або з препаратами, що інгібують цитохром P450 у печінці (див. розд. 10 та розд. 58). Тому ці препарати було заборонено та замінено на препарати третього покоління, що забезпечують кардіологічну безпеку (часто активні метаболіти вихідних препаратів, наприклад **фексофенадин**).

▼ Фармакологічно більшість ефектів антагоністів рецепторів H_1 зумовлені дією гістаміну, описаною у розд. 18. *In vitro*, наприклад, вони зменшують опосередковане гістаміном скорочення гладких м'язів бронхів, кишок та матки; інгібують індуковане гістаміном збільшення судинної проникності та бронхоспазму в морської свинки *in vivo*, але, на жаль, мало корисні при алергічному бронхоспазмі у людей. Клінічне застосування антагоністів рецепторів H_1 наведено у блоці поряд.

Побічні ефекти деяких старих антагоністів рецепторів H_1 на ЦНС іноді є клінічно менш

Клінічне застосування антагоністів рецепторів H_1 гістаміну

- Алергійні реакції (див. розд. 7):
 - неседативні препарати (наприклад, **фексофенадин**, **цетиризин**) застосовуються при алергічному риніті (полінозі) та кропив'янці;
 - препарати для місцевого застосування можуть призначатися при укусах комах;
 - ін'єкційні препарати корисні як доповнення до **адреналіну (епінефрину)** при тяжких реакціях гіперчутливості до лікарських засобів та екстреному лікуванні анафілаксії.
- Як протиблювотні засоби (див. розд. 31):
 - профілактика морської хвороби (наприклад, **циклізин**, **цинаризин**);
 - інші причини нудоти, особливо ураження лабіринту;
 - для седації (див. розд. 45, наприклад **прометазин**).

шкідливими, ніж периферійні ефекти антагоністів H_1 (наприклад **хлорфенаміну**; див. табл. 27.4). У разі застосування їх для лікування алергії седа-

тивні ефекти зазвичай є небажаними, але вони можуть бути доречними (наприклад у маленьких дітей, що погано засинають). Навіть з огляду на це інші ефекти на ЦНС, такі як запамороження та втома, є небажаними. Інші препарати є протиблювотними засобами та використовуються для запобігання закачуванню (наприклад прометазин; див. розд. 31).

Деякі антагоністи рецепторів H_1 виявляють слабку блокаду адренорецепторів α_1 (наприклад прометазин). Ципрогептадин є антагоністом 5-HT, а також антагоністом рецепторів H_1 , а рупатадин також є антагоністом фактора активації тромбоцитів.

Фармакокінетичні аспекти

Більшість перорально активних антагоністів рецепторів H_1 добре всмоктуються і залишаються ефективними протягом 3–6 год, хоча є деякі винятки (зокрема лоратидин, який перетворюється на метаболіт тривалої дії). Здається, що більшість з них поширюються по всьому організму, але деякі не проникають через гематоенцефалічний бар'єр, наприклад згадані вище неседативні препарати (див. табл. 27.4). В основному вони метаболізуються в печінці та виводяться із сечею. Багато антигістамінних препаратів мають периферійні антиму斯卡ринові побічні ефекти. Найпоширенішим із них є сухість у роті, але також можуть виникати затуманення зору, закріп та затримка сечі. Також спостерігаються небажані ефекти, в основі яких не лежать ці механізми. Поширені порушення з боку органів травлення, тоді як алергійний дерматит виникає при місцевому застосуванні.

МОЖЛИВІ МАЙБУТНІ УСПІХИ В ПРОТИЗАПАЛЬНІЙ ТЕРАПІЇ

Безперечно, найбільш захопливою сферою сучасного розвитку є біофармацевтика (див. розд. 5). Розроблення анти-ФНП та інших біологічних агентів стало дуже великим успіхом, і дослідження антитіл, які нейтралізують запальні речовини або блокують ключові лейкоцитарні рецептори чи молекули адгезії, ймовірно, буде продовжу-

ватися. Основною проблемою в цьому секторі є вартість та неможливість перорального вживання. Це є серйозним фінансовим випробуванням для сфери охорони здоров'я і часто не дає змоги використовувати ці препарати для терапії першої лінії. Сподіваємось, будуть знайдені шляхи зниження собівартості виробництва та розроблення цих важливих лікарських засобів.

Очевидно, що буде вітатися створення недорогого альтернативного засобу на противагу нейтралізувальному антитілу до ФНП. ФНП-перетворювальний фермент розщеплює мембранозв'язаний ФНП, вивільняючи таким чином розчинні активні форми, і тому може бути привабливою мішенню. Ряд передбачуваних маломолекулярних інгібіторів цього ферменту ефективні на тваринних моделях, але результати їх випробувань недостатньо зарекомендували себе в клініці (див. огляд: Sharma et al., 2013), хоча зберігається загальний оптимізм щодо цього підходу (див., наприклад, Ouyry et al., 2017). Невтішне усвідомлення того, що всі НПЗЗ (і коксиби) мають побічні ефекти на серцево-судинну систему, породило подальші питання щодо наявного терапевтичного арсеналу¹⁰. Це питання було розглянуто Аткинсоном (Atkinson) та співавторами (2013). Одним з небагатьох справжніх нововведень стало розроблення та синтез дериватизованих НПЗЗ – звичайних НПЗЗ, які не мають донорських або інших захисних груп. Здатність цих препаратів вивільняти NO після гідролізу в плазмі та тканинній рідині зменшує ризик розвитку ульцерогенних процесів та може посилити протизапальну активність. Один з цих препаратів (наприклад, напроксцинод, похідне напроксену, що вивільняє NO) проходить клінічні випробування. Подібним чином досліджується нова група НПЗЗ, що вивільняють H_2S – ще один газоподібний медіатор із захисними властивостями (Wallace et al., 2015), тоді як Кірбі та співавтори (Kirby et al., 2016) припустили, що прості аргінатні солі НПЗЗ можуть не мати небажаних побічних ефектів на серцево-судинну систему, властивих препаратам-попередникам. Пошуки безпечного НПЗЗ продовжуються.

¹⁰ Це, звичайно, не стосується низькодозового аспірину.