Механизмы нестероидных противовоспалительных препаратов. Все ли мы о них знаем?

В 1971 г. группа исследователей из Великобритании открыла основной механизм действия нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – ингибирование циклооксигеназы (ЦОГ).

ЦОГ – ключевой фермент метаболизма арахидоновой кислоты, предшественника простагландинов (ПГ). В 1971 г. эти же исследователи предположили, что именно антипростагландиновая активность НПВП лежит в основе действия этой группы препаратов.

В начале 1990-х годов появились факты, которые позволили рассматривать ПГ в качестве центральных медиаторов важнейших процессов, протекающих в нашем организме, таких как: эмбриогенез, овуляция, костный метаболизм, рост и развитие клеток нервной системы, репарация тканей, функционирование почек и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), тонус сосудов и свертывание крови, воспаление и др.

На тот момент было открыто существование двух изоформ ЦОГ: ЦОГ-1, регулирующая ПГ, и ЦОГ-2, экспрессия которой регулируется иммунными медиаторами (цитокинами), принимающими участие в развитии иммунного ответа и воспаления.

В 1994 г. была сформулирована теория, согласно которой противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие НПВП связано с ингибицией ЦОГ-2, а побочные эффекты (поражение ЖКТ, почек, нарушение агрегации тромбоцитов) связаны с подавлением активности ЦОГ-1.

Арахидоновая кислота (АК) образуется из мембранных фосфолипидов под влиянием фермента фосфолипазы A_2. АК – источник медиаторов воспаления (провоспалительных ПГ и лейкотриенов), но кроме этого из нее синтезируется ряд биологически активных веществ, участвующих в физиологических процессах организма (простациклин, тромбоксан A_2, гастропротекторные и вазодилатирующие ПГ и др.). Следовательно, метаболизм АК осуществляется по двум путям:

1. Циклооксигеназный путь. Образование ПГ из АК под влиянием ЦОГ.
2. Липооксигеназный путь. Образование лейкотриенов из АК под влиянием липооксигеназы.

ПГ – основные медиаторы воспаления, вызывающие биологические эффекты:

- сенсибилизацию ноцицепторов к медиаторам боли и понижение порога болевой чувствительности;
- повышение чувствительности сосудистой стенки к другим медиаторам воспаления (гистамин, серотонин), что вызывает покраснение и отек;
- повышение чувствительности центров терморегуляции в гипоталамусе к действию вторичных пирогенов, образующихся под влиянием микроорганизмов и их токсинов.

Таким образом, в основе механизма анальгетического, антипиретического и противовоспалительного эффектов НПВП лежит угнетение синтеза ПГ путем ингибирования ЦОГ.

Установлено существование как минимум двух изоферментов ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 экспрессируется в нормальных условиях и отвечает за синтез простаноидов (ПГ, простациклина, тромбоксана A_2), участвующих в регуляции физиологических функций организма. ЦОГ-2 – индуцированная изоформа, участвует в синтезе провоспалительных ПГ, вырабатывается только при воспалительном процессе. Помимо ЦОГ-1 и ЦОГ-2 есть изофермент ЦОГ-3. Было показано, что точкой приложения парацетамола может быть этот изофермент. ЦОГ-3 преимущественно экспрессируется в клетках коры головного мозга, и она особо чувствительна к парацетамолу. Слабая периферическая ЦОГ-ингибирующая активность позволяет объяснить, почему парацетамол, в отличие от НПВП, не обладает противовоспалительной активностью.

Анальгетический и противовоспалительный эффекты НПВП обусловлены ингибированием ЦОГ-2, а побочные эффекты (ульцерогенез, геморрагический синдром, бронхоспазм, токолитический эффект) обусловлены ингибированием ЦОГ-1.

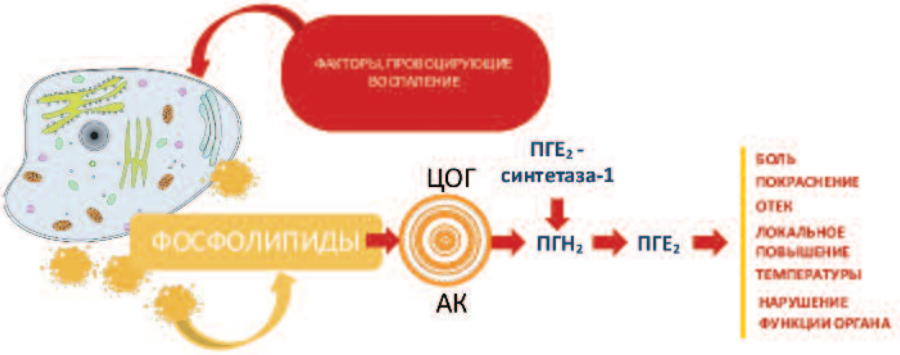
Большим анальгетическим, чем противовоспалительным, эффектом обладают нейтральные по своей химической структуре НПВП, они меньше накапливаются в воспаленной ткани, быстрее проникают через гематоэнцефалический барьер и подавляют ЦОГ в центральной нервной системе. Кроме этого они влияют на таламические центры болевой чувствительности.

В процессе воспаления помимо ЦОГ участвует микросомальная $ПГЕ_2$-синтетаза-1. Не так давно открыта способность мелоксикама подавлять данный фермент. Именно это позволяет препарату действовать на синтез $ПГЕ_2$ непосредственно в очаге поражения.

Факторы, влияющие на воспаление, способствуют разрушению клеточной мембраны до структурных компонентов – фосфолипидов. Они являются предшественниками АК, которая способствует развитию воспалительных процессов в тканях и мышцах. Взаимодействуя с ЦОГ, АК трансформируется в $ПГН_2$. Далее из $ПГН_2$ под действием микросомальной $ПГЕ_2$-синтетазы-1 синтезируется основной медиатор воспаления $ПГЕ_2$, который запускает каскад биохимических реакций, вследствие чего возникают боль, отек, покраснение, повышается температура в месте воспаления и нарушается нормальное функционирование органа.

Таким образом, можно сделать вывод, что некоторые НПВП действуют на боль и воспаление не только с позиции ингибирования ЦОГ, но и путем подавления микросомальной $ПГЕ_2$-синтетазы-1, что значительно повышает шансы на быстрое снятие симптомов заболевания. С точки зрения минимализации побочных эффектов стоит выбирать препараты, избирательно подавляющие ЦОГ, например мелоксикам[1] или ацеклофенак[2].

Механизм действия НПВП



1. Каратеев А.Е. Анальгетическая терапия при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: место мелоксикама. Трудный пациент. 2014; 11: 42–9. **2.** Каратеев А.Е. Ацеклофенак в ревматологии: «золотая середина». Современная ревматология. 2013; 2: 88–94. **3.** Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. IUBMB Life 2014; 66 (12): 803–11.