

незии имело место у 13 больных, в том числе у 4 из них сочеталось с интермиттирующей стадией хронической почечной недостаточности.

Анализ результатов клинических исследований по группам предоперационных осложнений показал, что лейкоцитурия не является противопоказанием к выполнению первично-шва мочевого пузыря. Нарушение герметичности шва наблюдалось лишь у 22 из 175 оперированных, то есть положительный исход операции был достигнут у 87,4% больных. Первичное заживление операционной раны без просачивания мочи отмечено и у 39 (73,6%) из 53 больных со щелочной реакцией мочи.

По данным литературы, более чем у 50% больных аденома предстательной железы осложняется вторичным хроническим пиелонефритом и различными стадиями хронической почечной недостаточности. Эта категория больных подлежит в зависимости от стадии хронической почечной недостаточности одновременной либо двухэтапной аденомэктомии с обязательным надлобковым дренированием мочевого пузыря. Результаты наших клинических наблюдений позволяют утверждать, что хронический пиелонефрит и хроническая почечная недостаточность не являются противопоказаниями к наложению первичного глухого шва мочевого пузыря при надлобковой чресспузирной аденомэктомии. Заживление операционной раны без просачивания мочи было достигнуто у 114 (89,8%) из 127 больных с хроническим пиелонефритом, в том числе у 69 (75,8%) из 91 больного хронической почечной недостаточностью. При соответствующей предоперационной подготовке аденомэктомия может быть рекомендована и больным с хронической почечной недостаточностью III ста-

дии. У больных данной категории оптимальный срок дренирования мочевого пузыря постоянным катетером составляет 7 дней. Такой же срок уретрального дренирования целесообразен и у больных с пузирно-мочеточниковым рефлюксом.

Эксcretорная урография и контрастная рентгенотелескопия верхних мочевых путей, выполненные в послеоперационном периоде на 12–14-е сутки у 27 больных, свидетельствовали о восстановлении сократительной функции лоханочно-мочеточниковой системы. К этому сроку эвакуацию контрастированной мочи по мочеточникам осуществляли преимущественно по цистоидному принципу. Микционная цистография и рентгенотелескопия, проведенные 14 оперированным при наличии пузирно-мочеточникового рефлюкса, выявили его сохранность лишь у 2 больных без каких-либо клинических проявлений. Емкость мочевого пузыря колебалась от 155 до 205 мл. Среднее значение урофлоуметрического индекса составило $12,1 \pm 0,2$ мл·с⁻¹ (колебание — от 10,5 до 16,5 мл·с⁻¹).

Таким образом, результаты клинических исследований позволяют рекомендовать выполнение первичного глухого шва мочевого пузыря для более широкого внедрения в практику операций чресспузирной аденомэктомии. Надлобковое дренирование мочевого пузыря показано в основном при необходимости контроля за гемостазом ложа аденомы предстательной железы у больных с высокой артериальной гипертензией, в случаях неполной ретригонизации и низведения шейки мочевого пузыря в ложе аденомы предстательной железы, а также при сочетании аденомэктомии с резекцией мочевого пузыря по поводу его опухоли.

Поступила 26.11.87.

ОБЗОРЫ

УДК 615.212.3

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ МЕХАНИЗМА ЛЕЧЕБНОГО ДЕЙСТВИЯ И ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

Л. Е. Зиганишина

Кафедра фармакологии (зав.—проф. И. В. Заиконникова) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС, флоголитики, антифлогистики) принадлежат к числу наиболее часто назначаемых лекарственных препаратов в мировой медицинской практике. В комбинации с другими средствами или индивидуально они используются для лечения ревматических заболеваний, воспалительных процессов при самой различной патологии. Их широко применяют для купирования боли,

снижения повышенной температуры тела. Особую значимость поэтому приобретают вопросы развития побочных эффектов антифлогистиков, проявляющихся поражением различных органов и систем. В последние годы в литературе широко дискутируется вопрос о взаимообусловленности основного (противовоспалительного) и побочного действия НПВС, являющегося непосредственным проявлением их фармакологического эффекта.

В настоящее время общепризнанной считается классификация антифлогистиков, основанная на их химическом строении. Принципиально выделяют две большие группы нестероидных флоголитиков: кислотные и некислотные препараты [14]. К первым относятся производные салициловой кислоты (ацетилсалициловая кислота, салицилат натрия и др.), пропионовой кислоты (напроксен, ибуuprofen), индолуксусной кислоты (индометацин), антракениловой кислоты (вольтарен, мефенамовая кислота), кислотных кетонолов (пироксикин). Вторая группа включает производные аминофенола (фенацетин, парацетамол), пирацетона (бутадион, амидопирин, анальгин) и др. [11, 14]. Несмотря на столь большое разнообразие химической структуры, группа НПВС однородна фармакодинамически. Препараты однотипны по показаниям к применению, механизмам действия, побочным эффектам.

Среди множества гипотез, касающихся механизма их действия, наиболее разработанной и общепринятой является простагландиновая концепция [7, 11]. Согласно данной гипотезе, флоготропные средства преимущественно кислотного строения ингибируют синтез простагландинов и других метаболитов ненасыщенных жирных кислот клеточных мембран, главным образом арахидоновой кислоты (эйкозаноидов) [16, 33]. В основу указанной гипотезы положены пионерские исследования Вейна, показавшего, что противовоспалительные анальгетики ингибируют биосинтез простагландинов как *in vitro*, так и *in vivo*. Этим объясняется противовоспалительный эффект НПВС, так как простагландины и частично их нестабильные предшественники, образующиеся в воспаленной ткани, могут вызывать или интенсифицировать такие воспалительные проявления, как боль, гиперемия, отек [11, 30]. Установлена корреляция между анальгетическим эффектом некоторых НПВС и их способностью угнетать простагландинсинтазу (циклооксигеназу) [17]. Однако имеются сведения и об отсутствии корреляции между выраженностю противовоспалительного действия и тормозящим влиянием на активность циклооксигеназы [8]. Очевидно, упомянутая концепция не может быть всеобъемлющей и единственной для расшифровки механизма противовоспалительного действия.

С ингибированием биосинтеза простагландинов связывают и причину возникновения основного побочного эффекта большинства противовоспалительных средств — повреждения слизистой желудочно-кишечного тракта, включая изъязвления и геморрагии [19], причем непосредственной причиной развития осложнений принято считать дефицит простагландинов в клетках желудочного эпителия, а простагландины рассматривать как цитопротекторные агенты в желудочно-кишечном тракте. Установленная способность простагландина E₂ ускорять заживление дефектов внутренней стенки желудка [21] реализуется за счет как прямой стимуляции миграции клеток эпителия из желудочных желез, так и уменьшения повреждения клеток, которые выстилают желудочные железы. Мощное мембраностабилизирующее действие выявлено у простагландинов E₂ и F_{2α} и простациклина [23]. Однако в противовес данным исследованиям ряд авторов не обнаружили корреляции между ингибированием синтеза простагландинов и развитием повреждений в желудочно-кишечном тракте [25, 36], они использовали классические ингибиторы циклооксигеназы: индометацин и ацетилсалициловую кислоту. Подобные

расхождения в понимании механизма действия антифлогистиков стимулировали изучение их влияния на весь каскад реакций метаболизма арахидоновой кислоты, включая и липооксигеназный путь синтеза лейкотриенов и высвобождение свободных радикалов и супероксидов.

В последние годы генерирование свободных радикалов считается универсальным механизмом, лежащим в основе токсического действия ксено-биотиков. Свободные радикалы образуются при метаболизме ксено-биотиков и лекарств за счет возникновения «активного кислорода» в одноэлектронной восстановительной циклической реакции и реакции аутоокисления [12]. Можно предположить, что способность индометацина и других НПВС захватывать свободные радикалы кислорода представляет собой один из основных механизмов реализации их противовоспалительного действия [20]. Установлены усиление процессов перекисного окисления липидов при воспалительных процессах и корреляция между противовоспалительной активностью и антиоксидантным эффектом НПВС [35]. Выявлена противовоспалительная активность у антиоксидантов (витамин Е, аскорбиновая кислота, ионол) [3]. Одним из первичных звеньев механизма действия флоголитиков является стабилизация лизосом путем ингибирования патогенных свободно-радикальных процессов, приводящих к переокислению липидной части мембран [4]. Вещества — поглотители свободных радикалов и антиоксидантные агенты предупреждают развитие желудочных повреждений, индуцированных ацетилсалициловой кислотой [29]. Для поглотителей свободных радикалов установлена дозозависимая способность к предупреждению желудочно-кишечных повреждений, вызванных антифлогистиками [13]. Эти факты свидетельствуют о том, что в патогенезе повреждений желудочно-кишечного тракта, вызываемых НПВС, играют роль не только, а может быть, и не столько дефицит простагландинов, сколько свободные радикалы кислорода [15].

Изучается взаимодействие нестероидных антифлогистиков и со специальными антиоксидантными системами организма. Наиболее чувствительной к препаратам является защитная антиперекисная система глутатиона [2, 30], с влиянием на которую связывают развитие побочных действий НПВС на разные органы, в частности на печень [27].

Достаточно подробно исследовано воздействие антиоксидантов на процессы синтеза простагландинов. Погашая свободно-радикальные процессы и акцептируя свободные радикалы, антиоксиданты защищают ферменты и восстанавливают их функцию [35]. Они влияют не только на активность ключевого фермента синтеза простагландинов — циклооксигеназы, но и на синтез отдельных типов простагландинов, тромбоксана A₂ и простациклина [1]. Вполне вероятно, что влияние НПВС на синтез простагландинов и взаимодействие их с эндогенными антиоксидантными системами являются процессами взаимообусловленными, причинная связь между которыми требует дальнейших исследований. При попытке же примирить противоречивые результаты изучения влияния НПВС на процессы перекисного окисления липидов исследователи в этой области предполагают следующее: когда индометацин захватывает свободные радикалы, он сам начинает себя вести как свободный радикал и атакует клетку. Это взаимодействие вызывает повреждение клетки, которое более катастрофично, чем спровоцированное только

самими свободными радикалами. Дополнительно к факторам, влияющим на образование свободных радикалов при развитии желудочно-кишечных повреждений при действии нестероидных антифлогистиков, в частности индометацина, относят активацию липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты посредством блокирования циклооксигеназного направления, окисление ксантинов, сами воспалительные заболевания [15]. Ингибиторы липооксигеназного пути уменьшают развитие индометацин-индуцированных желудочно-кишечных язв [9, 15]. Ингибирование циклооксигеназного пути и вследствие этого сдвиг метаболизма арахидоновой кислоты на липооксигеназную ветвь индометацином [32] являются причинами содействия индометацина анафилаксии, анафилактическому высвобождению гистамина и медленно реагирующей субстанции анафилаксии (идентифицированной как смесь лейкотриенов D₄ и C₁) из тучных клеток в результате дефицита простагландин-Е-зависимого подавления высвобождения гистамина [24].

Некислотный антифлогистик парацетамол в организме через посредство цитохром Р-450-зависимого окисления преобразуется в реактивный метаболит. Он подвергается двухэлектронному окислению до хинонаминоподобных соединений, в присутствии активированных микросом печени представляет собой систему, генерирующую свободные радикалы, что ведет к зависимому от концентрации повреждению клеток печени. При этом происходит переокисдация фосфолипидов мембран тучных клеток, сопровождаемая увеличенным входом внеклеточного кальция, который активирует экзоцитоз — один из основных способов высвобождения гистамина. В данном механизме авты усматривают контроль по принципу обратной связи цитотоксичности свободных радикалов и продуктов, секрециируемых тучной клеткой [26].

Таким образом, соотношение антиоксидантного и прооксидантного компонентов в реализации противовоспалительного действия НПВС диалектично, частично разработано только для отдельных препаратов и требует дальнейшего углубленного изучения с учетом сопряжения этих эффектов с влиянием на синтез и метаболизм эйказонидов.

Вопрос о побочных эффектах нестероидных антифлогистиков является одним из основных при рассмотрении их фармакологии и при практическом применении. Установлено, что после приема внутрь ацетилсалicyловой кислоты, индометацина, бутадиона — классических флоголитиков, особенно высокие концентрации препаратов наблюдаются в стенке желудка, почках, печени, костном мозге и в воспаленной ткани. Относительно низки их концентрации в невоспаленных мышечной, жировой, соединительной тканях. Считается, что во всех органах, в которых НПВС достигают высоких концентраций, они оказывают в основном и побочное действие [11]. Обобщая данные о нежелательных проявлениях их действия, можно заключить, что в принципе специфические побочные эффекты разных антифлогистиков мало различаются; отличия наблюдаются в частоте отдельных побочных реакций у пациентов [14]. Классическим примером таких проявлений стала так называемая аспириновая астма. Если раньше ее рассматривали как реакцию гиперчувствительности, то теперь исследователи связывают причины подобных осложнений с блокадой синтеза простагландинов и увеличением образования липооксигеназных продуктов — лейкотриен-

нов, которые вызывают бронхоспазм. Таким образом, эта реакция может быть спровоцирована любым кислотным антифлогистиком [11]. Наиболее частым побочным эффектом представляется уже обсуждавшееся повреждение желудочно-кишечного тракта, включая провокацию язвенной болезни и серьезные желудочные кровотечения.

Особое место занимают кожные реакции: аллергия, изменения ногтей, пурпур, фотоаллергические реакции, уртикарии, мультиформная и нодозная эритема, эксфолиативный дерматит и многие другие. Хотя список возможных кожных осложнений можно продолжать, частота их достаточно низка [1, 4].

Следующей по значимости нежелательной реакцией является задержка ионов натрия и воды, что может усугубить отечные состояния, гипертензивные реакции и даже сердечную недостаточность. Более того, вольтарен, бруфен, индометацин и бутадион оказывают неблагоприятное влияние на кровоснабжение миокарда: уменьшают объемную скорость коронарного кровотока, увеличивают потребление кислорода сердечной мышцы. Полагают, что отмеченные свойства НПВС могут служить причиной развития дистрофических изменений в мышце сердца и ухудшать течение воспалительных процессов в миокарде [6, 11]. Негативное влияние на центральную нервную систему выражается в головной боли, утомлении, изменении настроения.

Особого внимания заслуживают побочные эффекты на почки: острый папиллярный некроз, интерстициальный нефрит и гломерулонефрит. НПВС следует применять у людей с нарушенной функцией почек любой этиологии крайне осторожно, так как они могут спровоцировать острую гиперкалиемическую почечную недостаточность [14]. В результате применения нестероидных антифлогистиков возможны такие серьезные осложнения, как асептический менингит и гепатит [34]. Одним из механизмов развития последнего может быть нарушение антиоксидантного гомеостаза печени [2]. Изучение влияния индометацина, ацетилсалicyловой кислоты, ibuprofена, напроксена, бутадиона на функциональное состояние печени и активность микросомальных оксидаз показало, что НПВС могут избирательно и с разной силой влиять на окислительный метаболизм других лекарств. В печени крыс индометацин понижал экскрецию бромсульфалеина, увеличивал активность аминотрансфераз, лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы в сыворотке крови [10, 31].

Чрезвычайно опасным побочным эффектом нестероидных флоголитиков является угнетение костно-мозгового кроветворения [14]. С повышенной осторожностью следует использовать НПВС у беременных. Хотя прямого эмбриотоксического и тератогенного действия они не оказывают, экспериментально установлено, что вольтарен, самый малотоксичный и высокоэффективный флоголитик, более токсичен для оплодотованных самок, чем для интактных. Вольтарен и индометацин наиболее токсичны при введении в течение последней трети гестационного периода [5].

Таким образом, приведенные краткие сведения о побочных эффектах НПВС нацелены на тщательный анализ показаний и противопоказаний при назначении флоголитиков. Необходимо учитывать результаты экспериментальных исследований, показавших отсутствие аддитивного эффекта или даже антагонизм по противовоспалительной активности при использовании различных комбинаций НПВС [28].

В последние годы появились сообщения, в которых предлагаются новые пути и подходы к проблеме фармакологического воздействия на воспалительную реакцию. Блокада простагландиновой циклооксигеназы может быть и нежелательным фактором при воспалении, так как это может привести к дисбалансу в других путях метаболизма арахидоновой кислоты, в частности к увеличению продукции лейкотриенов, гидро(перокси)эйказатетраеновых кислот, свободных радикалов [30]. Лекарственное средство, оказывающее сбалансированное влияние на продукцию всех эйко-заноидов, представляется более перспективным в качестве противовоспалительного агента, ибо до сих пор нет совершенно четких и безусловленных представлений о действии продуктов циклооксигеназы и липооксигеназы в воспалительной реакции [30].

Общепринято, что препараты, препятствующие накоплению лейкоцитов в очаге воспаления, высокоэффективны в клинике [18]. Лейкотриен B_4 (LTB_4) — продукт 5'-липооксигеназного пути — один из самых мощных хемокинетических агентов для полиморфноядерных лейкоцитов, высвобождаемый из лейкоцитов [18], рассматривается как возможный медиатор воспаления. Создан специфический избирательный ингибитор образования LTB_4 в лейкоцитах эбслен — синтетический органоселен, мощное противовоспалительное средство [22]. Эбслен ингибирует образование LTB_4 в человеческих и свиных лейкоцитах, направляя распад его предшественника — LTA_4 по пути образования неактивного 6-транзиомера LTB_4 . Кроме того, эбслен проявляет активность, подобную глутатион-пероксидазе *in vitro*, ингибирует продукцию свободных радикалов кислорода и простагландинов E_2 макрофагами [35]. Авторы предполагают, что подобный комплекс свойств препарата обеспечивает многообещающий подход к терапии воспаления. Он имеет преимущество перед ингибиторами 5'-липооксигеназы, заключающееся в том, что количество биологически активных продуктов циклооксигеназы соответственно не увеличивается [22].

Таким образом, приведенные сведения об эффективах нестероидных антифлогистиков и механизмах их действия свидетельствуют о сложности и неоднозначности действия этих средств, подвергают пересмотру сущность противовоспалительного влияния, настораживают в отношении возможности развития разнообразных побочных эффектов и подчеркивают актуальность создания новых флоготропных средств, действующих тонко и избирательно.

ЛИТЕРАТУРА

- Кубатиев А. А., Эфендиев А. М., Помонецкий В. Д., Смирнов Л. Д. //Фармакол. и токсикол.—1986.—№ 3.—С. 60—63.
- Мещишен И. Ф., Васильев С. В. //Фармакол. и токсикол.—1985.—№ 1.—С. 28—30.
- Насыров Х. М. //Вопр. мед. химии.—1985.—№ 1.—С. 40—42.
- Саратиков А. С., Прищеп Т. П. //Фармакол. и токсикол.—1982.—№ 2.—С. 133—138.
- Скосырева А. М., Голованова И. В., Шарова С. А., Гуськова Т. А. //Фармакол. и токсикол.—1985.—№ 1.—С. 66—69.
- Степанюк Г. И., Столлярчук А. А. //Фармакол. и токсикол.—1985.—№ 2.—С. 54—57.
- Сюбаев Р. Д., Шварц Г. Я., Фаермарк И. Ф. //Фармакол. и токсикол.—1985.—№ 6.—С. 37—41.
- Шварц Г. Я., Сюбаев Р. Д. //Фармакол. и токсикол.—1982.—№ 1.—С. 46—49.
- Arrigoni-Martelli E. //Int. J. Tissue React.—1985.—Vol. 7.—P. 513—519.
- Belanger P. M., Atitse-Gbeassor A. //Can. J. Physiol. and Pharmacol.—1985.—Vol. 63.—P. 798—803.
- Brune K., Lanz R. //Arzneim.-Forsch. Drug Res.—1984.—Vol. 34.—P. 1060—1065.
- Bus J. S., Gibson J. E. //Drug Metabolism and Drug Toxicity.—Raven Press, New-York, 1984.
- Cohen G., Heikkila R. E., Allis B. //J. Pharmacol. Exp. Ther.—1976.—Vol. 199.—P. 336—351.
- Cronin M. E., Wortmann R. L. //Int. J. Dermatol.—1984.—Vol. 23.
- Del Soldato P., Foschi D., Benoni G., Scarpignato //Agents Actions.—1985.—Vol. 17. P. 484—488.
- Ferreira S. H., Hull P. R. //Lancet.—1982.—Vol. 95.—P. 345—347.
- Flower R. G. //Pharmacol. Rev.—1974.—Vol. 26.—P. 33—35.
- Foster S. J., McCormick M. E., Howarth A. //Agents Actions.—1985.—Vol. 17.—P. 358—359.
- Gilmen S. C., Carlson R. P., Chang J., Lewis A. J. //Ibid.—1985.—Vol. 17.—P. 53—59.
- Hiller K. O., Wilson R. L. //Biochem. Pharmacol.—1983.—Vol. 32.—P. 2109—2111.
- John L. W., White B. J. R. //Br. J. Pharmacol.—1985.—Vol. 86.—P. 837—842.
- Kuhe P., Borbe H. O., Romer A. et al. //Agents Actions.—1985.—Vol. 17.—P. 366—367.
- Lefer A. M., Ogletree M. L., Smith E. F. //Prostaglandins and Thromboxanes.—Ed. W. Forster.—Jena, 1981.
- Liebig R., Bernauer W., Peskar B. A. //Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.—1975.—Vol. 289.—P. 65—76.
- Ligumsky M., Golanska E. M., Hansson D. G., Kaufmann G. L. //Gastroenterology.—1983.—Vol. 84.—P. 756—761.
- Masini E., Lodovici M., Fantozzi R. et. al. //Agents Actions.—1986.—Vol. 18.—P. 85—88.
- Merrill W., Naegel G. P., Natthay R. A., Reynolds H. G. //J. Clin. Invest.—1980.—Vol. 65.—P. 268—276.
- Palmer D. G., Highton J., Myers D. B. //Austral. and N. Z. J. Med.—1985.—Vol. 15.—Suppl.—P. 184—188.
- Rainsford K. D. //Advances in inflammation research.—New-York, 1984.—Vol. 6.—P. 51—64.
- Rainsford K. D., Swann B. P. //Biol. and Chem. Active Oxygen.—New-York, 1984.
- Rossi F., Filippetti W., Guarino V. et al. //Drugs Exp. and Clin. Res.—1985.—Vol. 11.—P. 511—516.
- Tavares I. A., Capasso F., Vine N. D., Bennet A. //J. Pharm. and Pharmacol.—1985.—Vol. 37.—P. 587—588.
- Vane G. R. //Nature New Biol.—1971.—Vol. 231.—P. 232—237.
- Weed L. J., Searle J., Mundo F., Powell L. W. //Austral. and N. Z. Med.—1985.—Vol. 15.—P. 397—401.
- Wendel A., Fausee M., Safyhi H. et al. //Biochem. Pharmacol.—1984.—Vol. 33.—P. 3241—3245.
- Whittle B. J. R. // Gastroenterology.—1981.—Vol. 80.—P. 94—98.