

ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВИВЧЕННЯ СУЧАСНИХ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

К.Г.Щокіна

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби; фармакодинаміка; простагландин

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є однією з груп лікарських препаратів, які найбільш часто використовуються у клінічній практиці. В останні роки з'явилися нові факти про особливості механізму та фармакодинаміки НПЗЗ, зокрема, стосовно ролі ЦОГ-2-залежного синтезу простагландину у нормі та патології, ЦОГ-незалежних механізмів дії НПЗЗ, а також був виявлений ще один ізофермент ЦОГ — ЦОГ-3. На сучасному етапі, незважаючи на досягнення в досліджені та поясненні фундаментального механізму дії НПЗЗ, ще цілий ряд питань щодо особливостей реалізації фармакологічних та побічних ефектів препаратів даної групи залишається невирішеним. Це визначає актуальність і перспективність подальших досліджень даної групи препаратів.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є однією з груп лікарських препаратів, які найбільш часто використовуються у клінічній практиці. Спектр застосування НПЗЗ зумовлений унікальним сполученням фармакологічних властивостей, що дозволяє вважати їх одними з найважливіших "симптоматичних" ліків [4, 20]. НПЗЗ є препаратами "першого ряду" для лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату. Ці препарати приймає кожен сьомий пацієнт, який страждає на ревматологічні захворювання, і кожен п'ятий з іншими патологічними станами, які асоціюються з болями, запаленням та лихоманкою. Кожного дня понад тридцять мільйонів людей у світі застосовують НПЗЗ [15, 19, 23, 26].

Основний механізм дії НПЗЗ був розшифрований у 1971 р. та пов'язаний з пригніченням синтезу циклооксигенази (ЦОГ) — ферменту, який регулює біотрансформацію арахідонової кислоти (у присутності молекулярного кисню) у простагландини (ПГ), простациклін, тромбоксан та інші продукти метаболізму, які беруть активну участь у розвитку запальних та

імунних реакцій [4, 16, 29]. При ферментативному окисненні арахіidonової кислоти активується також утворення вільних радикалів, що сприяє вивільненню агресивних лізосомальних ферментів та призводить до деструкції клітинних мембран [14, 28].

Сьогодні доведена гетерогенності ЦОГ, і до останнього часу було визначене існування двох її ізоформ — ЦОГ-1 та ЦОГ-2. Синтез цих ізоферментів регулюється різними генами, які відрізняються за молекулярною структурою і володіють різною активністю (хоча вона частково перехрещується), яка відображає їх різну роль у реалізації "фізіологічних" та "патологічних" ефектів ПГ [2, 21]. ЦОГ-1 синтезується у більшості клітин здорового організму та каталізує утворення фізіологічних ПГ, тромбоксану та простацикліну, які посідають важливе місце у регуляції ряду фізіологічних процесів в організмі, таких як захист слизової оболонки ШКТ, забезпечення ниркового кровообігу, зниженням агрегації тромбоцитів тощо) [3, 8, 23, 30]. На основі даної концепції створюється новий клас НПЗЗ — інгібтори ЦОГ-2, які володіють більш низькою токсичністю порівняно зі "стандартними" НПЗЗ.

ЦОГ-2 бере участь у синтезі медіаторів запалення та клітинній проліферації, експресується макрофагами, синовіоцитами, фібробластами, гладенькими м'язами судин, хондроцитами та ендотеліальними клітинами після індукування їх цитокінами (інтерлейкіни, фактор некрозу пухлини), вільними радикалами кисню, ліpopолісахаридами, активатором тканинного плазміногену, мітогенними факторами тощо. Рівень гетерогенності різко зростає при запаленні [14, 22].

Ефективність і токсичність НПЗЗ пов'язують з їх здатністю пригнічувати активність обох ізоформ ЦОГ. Згідно з сучасною концепцією пригнічення ЦОГ-2 є найважливішою ланкою механізму протизапальної дії НПЗЗ, а пригнічення ЦОГ-1-залежного синтезу ПГ пов'язане з їх основними побічними ефектами (ураженням ШКТ, порушенням ниркового кровообігу, зниженням агрегації тромбоцитів тощо) [3, 8, 23, 30]. На основі даної концепції створюється новий клас НПЗЗ — інгібтори ЦОГ-2, які володіють більш низькою токсичністю порівняно зі "стандартними" НПЗЗ.

Однак в останні роки з'явилися нові факти стосовно ролі ЦОГ-2-залежного синтезу ПГ у

К.Г.Щокіна — канд. фармац. наук, доцент кафедри фармакології
Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

нормі та патології ЦОГ-незалежних механізмів дії НПЗЗ [9, 29, 37]. Існує точка зору, що обидва ізоферменти ЦОГ взаємопов'язані та перехресно регулюють пе-ребіг запального процесу [28, 44]. Так, є дані, що ЦОГ-1 не тільки забезпечує фізіологічні функції організму, але й бере певну участь у розвитку початкової стадії запалення (до 60 хв), а ЦОГ-2 модулює наступні (через 60 хв) стадії запальної реакції. Доведена присутність ЦОГ-2 у здоровому організмі — в головному мозку та корковому шарі нирок [9, 29]. Сьогодні встановлена фізіологічна (чи адаптаційна) роль ЦОГ-2-залежного синтезу ПГ в регуляції овуляції, функції нирок, серцево-судинної системи, кісткового ремоделювання [34, 36]. Таким чином, ЦОГ-2, як і ЦОГ-1, може відігравати певну роль у підтримці гомеостазу та відновленні цілісності слизової оболонки шлунка [46].

Спеціальні дослідження підтвердили, що ЦОГ-2 має велике значення як для індукування болю у вогнищі запалення, так і для його передавання до спинного мозку. Самі ПГ не є модераторами болю, але вони підвищують чутливість ноцицепторів до різних стимулів, їх накопичення зростає із розвитком запалення та посиленням бульової реакції. ПГ сприяють включенням так званих "сплячих" ноцицепторів до процесу формування вторинної запальної гіпералгезії та периферичної сенситизації. У разі запальної реакції в периферичних органах і тканинах у спинномозковій рідині підвищується рівень ЦОГ-2 і концентрація ЦОГ-2-залежних ПГ, що визначає здатність селективних інгібіторів ЦОГ-2 усувати біль запального генезу [10, 18].

У зв'язку з цими факторами суттєво збільшився інтерес до участі ЦОГ-2 у розвитку бульових синдромів. Дослідження останніх років виявили, що ЦОГ-2 також може бути конститутивним ферментом, який експресується у клітинах головного та спинного мозку, тому його участь у розвитку болю набуває важливого практичного значення. Навпаки, при

деяких формах запалення інгібітори ЦОГ-2 виявляють протизапальну дію тільки у надто високих дозах, що призводить до зникнення селективності і, на відміну від неселективних НПЗЗ, не впливають на лейкоцитарну інфільтрацію у зоні запалення [11, 17]. Також є дані літератури про ЦОГ-незалежні центральні та периферичні аналгетичні ефекти НПЗЗ та здатність неселективних НПЗЗ виявляти більш виразну дію при деяких формах болю порівняно з інгібіторами ЦОГ-2 [9, 12].

Таким чином, схематичний поділ ізоформ ЦОГ на "позитивну" та "негативну" сьогодні не відповідає дійсності.

В останній час виявлений ще один ізофермент ЦОГ — ЦОГ-3. При використанні методу молекулярного клонування науковці визначили його у тканинах головного та спинного мозку собаки. Імовірно, здатністю пригнічувати активність ЦОГ-3 володіє парацетамол, при цьому він проявляє низьку спорідненість до ЦОГ-1 і ЦОГ-2 (Chandrasekharan N. et al., Proceeding of Academy of Sciences 2002.10.1073 / pnas. 162468699).

На III конгресі Всесвітнього інституту болю в 2004 р. в Барселоні було зроблене повідомлення, що ЦОГ-3 експресується в головному мозку, впливає на синтез ПГЕ₂ і бере участь у розвитку болю та лихоманки, однак на відміну від інших ізоформ ЦОГ не виявляє впливу на запалення [18, 29, 43]. Це спричиняє якраз центральну, а не периферичну аналгезію. Американські науковці вважають, що аналгезуюча та жарознижуюча дія парацетамолу, механізм якої досі ще не повністю з'ясованій, імовірно пов'язана з вибірковим пригніченням ЦОГ-3 [18, 27]. Зокрема, центральна аналгетична дія парацетамолу зумовлена як вибірковим пригніченням ЦОГ-3, що призводить до гальмування продукції простаноїдів у структурах головного мозку, так і активацією серотонінергічного гальмування болю на спінальному рівні [5, 13].

Поряд з цим в експерименті визначена здатність і парацета-

молу, і НПЗЗ знижувати продукцію іншого бульового трансмітера у ЦНС — оксиду азоту [12, 41]. Ця обставина внесла додаткові ускладнення до розуміння механізму дії парацетамолу, але дозволила пояснити відсутність у нього протизапальної дії. Були висловлені дві думки про механізми дії парацетамолу. Ряд дослідників стверджує, що препарат практично не впливає на активність ЦОГ-1 та ЦОГ-2 *in vitro*, але здатен блокувати біологічні ефекти ПГ в інтактних клітинах *in vivo* за рахунок прямого зменшення концентрації арахідонової кислоти [43]. Можливо, вплив парацетамолу на синтез ПГ пов'язаний із регуляцією прозапальних цитокінів [27, 43]. За висловлюванням інших дослідників, парацетамол є специфічним та єдиним інгібітором гіпотетичної ЦОГ-3 [10, 18]. Припускається також, що ЦОГ-3 бере певну участь у розвитку запалення, але його роль реалізується на пізніх стадіях запальної процесу [13, 18]. Тому основна дія парацетамолу може бути пов'язана з центральними механізмами, незалежними від синтезу ПГ, тоді як основні дії НПЗЗ пов'язані саме з пригніченням ЦОГ-1 та ЦОГ-2 як у периферичних тканинах, так і в ЦНС.

Таким чином, незважаючи на те, що парацетамол зараховується до інгібіторів ЦОГ, їх механізми дії мають певні відмінності. З урахуванням цих відмінностей доцільним є сумісне використання цих препаратів з метою підвищення аналгезуючої дії. Цими механізмами пояснюються результати експериментальних досліджень, які виявили взаємне потенціювання аналгетичної та протизапальної дії НПЗЗ та парацетамолу при сумісному застосуванні [31, 43]. Обговорюється питання вивчення впливу не тільки аналгетиків, але й НПЗЗ на дану ізоформу ЦОГ, і, можливо, незабаром буде остаточно вирішено питання, чи володіють неселективні НПЗЗ більш виразним аналгезуючим ефектом порівняно з селективними, чи ні.

Після пояснення механізму дії НПЗЗ з метою мінімізації впливу

на ЦОГ-1 та запобігання НПЗЗ-індукованих гастропатій науковці активно почали розробляти високоселективні інгібітори ЦОГ-2. Але цей шлях призвів до інших значних побічних ефектів — тромбоемболічних ускладнень. Сьогодні особлива увага привернута саме до кардіоваскулярних ефектів НПЗЗ [1, 7, 39]. Ці ускладнення пояснюють декількома обставинами. По-перше, у нормі продукти арахідонової кислоти PGI₂ і TXA₂ відіграють важливу роль у регуляції судинного гомеостазу. По-друге, запальний процес, у тому числі і пов'язаний із порушенням балансу між ЦОГ-залежним синтезом TXA₂ і PGI₂, може мати суттєве значення у розвитку атеротромбозу. Відповідно до сучасної теорії судинні ефекти інгібіторів ЦОГ-2 протилежні дії ацетилсаліцилової кислоти в низьких дозах. Вважається, що вони можуть знижувати ЦОГ-2-залежний синтез PGI₂ клітинами судинного ендотелю, але не виявляють впливу на ЦОГ-1-залежний синтез TXA₂ тромбоцитами, що потенціально може призводити до порушення балансу PGI₂/TXA₂ і таким чином до активації агрегації та адгезії тромбоцитів та збільшення ризику тромбоутворення [14, 17, 25, 28, 32].

Однак необхідно визначити, що PGI₂ є лише однією з багатьох ланок, які знижують агрегацію тромбоцитів, тому навіть виразного пригнічення синтезу PGI₂ недостатньо для суттєвого порушення тромборезистентності судинного ендотелю. Таким чином, питання про те, чи сприяє застосування НПЗЗ (інгібіторів ЦОГ-2 в тому числі) збільшенню ризику розвитку судинних ускладнень, чи деякі НПЗЗ здатні проявляти кардіопротекторну дію, на сьогодні залишається невирішеним [32, 42].

За сучасними стандартами безпечної фармакотерапії пацієнтам із кардіоваскулярними факторами ризику, які застосовують як селективні, так і неселективні НПЗЗ, рекомендується профілактичне призначення низьких доз ацетилсаліцилової кислоти. Але при цьому слід враховувати потенційну мож-

ливість небажаних взаємодій такого поєднання. Так, наприклад, ібупрофен, індометацин володіють здатністю “скасовувати” антиромністичний ефект низьких доз ацетилсаліцилової кислоти, а кетопрофен, диклофенак, целекоксіб, рофекоксіб на її ефективність взагалі не впливають [15].

Протягом останніх років було проведено декілька широкомасштабних ретроспективних досліджень щодо негативного впливу НПЗЗ на серцево-судинну систему. Але однозначної відповіді досі не отримано. За результатами одних досліджень вживання будь-яких НПЗЗ (у поєднанні з ацетилсаліциловою кислотою чи без неї) знижує ризик кардіоваскулярних ефектів у пацієнтів після перенесеного інфаркту міокарда, інші дослідження не виявили впливу НПЗЗ на розвиток цих ускладнень [35, 38, 40, 45]. У результаті був зроблений висновок, що використання інгібіторів ЦОГ-2 мелоксикаму, целекоксібу та рофекоксібу у середніх терапевтичних дозах не призводить до збільшення ризику кардіоваскулярних ускладнень порівняно зі “стандартними” НПЗЗ, але тривале вживання високих доз рофекоксібу достовірно збільшує можливість виникнення цих побічних явищ [33, 40].

Нарешті необхідно мати на увазі, що особливо значущі потенціальні судинні ефекти будь-яких НПЗЗ можуть проявлятися в осіб, у яких вже існує небезпека виникнення кардіоваскулярних ускладнень, наприклад, у пацієнтів похилого віку, які страждають на супутні захворювання (атеросклероз, артеріальну гіpertензію, ішемічну хворобу серця, цукровий діабет тощо).

На відміну від відомостей про потенційно несприятливі наслідки порушення балансу PGI₂/TXA₂ під впливом інгібіторів ЦОГ-2 отримані результати досліджень, які свідчать про важливу роль ЦОГ-2-залежного запалення у розвитку атеросклерозу. Визначено, що в атеросклеротичній бляшці спостерігається гіперекспресія ЦОГ-2, що призводить до прогресування

атеросклеротичного ураження судин [32, 40, 44]. Висловлено припущення, що в результаті пригнічення активності ЦОГ-2 збільшується синтез оксиду азоту, знижуються прояви оксидативного стресу, а це сприяє поліпшенню стану ендотелю. У нещодавніх дослідженнях було доведено, що інгібітори ЦОГ-2 покращують функцію міокарда при експериментальному інфаркті міокарда, а у пацієнтів з ішемічною хворобою серця вживання целекоксибу приводить до суттєвого покращення ендотелій-залежної вазодилатації [39, 42].

Дослідження, які проводилися на початку цього сторіччя, довели, що НПЗЗ володіють цілім рядом властивостей, не пов'язаних з пригніченням ЦОГ [24, 29, 36]. Тому сьогодні широко вивчаються також ЦОГ-незалежні аспекти механізму дії НПЗЗ.

Так, є дані літератури, що НПЗЗ здатні у певному ступені стимулювати проліферативну відповідь Т-лімфоцитів і синтез інтерлейкіну-2, що пов'язано з підвищеннем рівня внутрішньоклітинного кальцію, пригніченням хемотаксису, функції нейтрофілів, супероксидних радикалів кисню та утворення гіпохлорної кислоти [26, 29, 40].

В останні роки отримані результати вивчення впливу НПЗЗ на клітинні механізми запальногої реакції. Доведено, що НПЗЗ зменшують міграцію клітин в осередок запалення, знижують їх флогогенну активність, до того ж їх вплив на рівень поліморфноядерних нейтрофілів зумовлений пригніченням ліпооксигеназного (безкисневого) шляху метаболізму арахідонової кислоти та синтезу лейкотрієнів, які також є медіаторами запалення [5, 14].

Припускають також, що НПЗЗ здатні змінювати фізико-хімічні властивості клітинних біомембрани: як аніонні ліпофільні молекули вони можуть проникати до бішару лейкоцитів і знижувати проникність мембрани за рахунок переривання передачі сигналів на рівні гуанозинтрифосфатзв'язуючого білка, що попереджає клітинну активацію лейкоцитів під впливом хемотаксичних стимулів на

ранніх етапах запалення [23, 26]. При проникненні крізь цитоплазматичну мембрани до клітини НПЗЗ змінюють також функціональний стан мембран клітинних структур, зокрема, лізосом і перешкоджають прозапальному ефекту гідролаз. Отримані дані про кількісні та якісні особливості спорідненості окремих препаратів цієї групи до білкових та ліпідних компонентів біологічних мембран, що пояснює їх мембраностабілізуючі властивості [23, 46].

Існує також припущення про здатність НПЗЗ за рахунок витискання лізину зі зв'язків з альбуміном вивільнити ендогенні протизапальні речовини з комплексу з білками плазми, що також складає один з компонентів їх протизапальної дії [36].

Менш вивчений вплив НПЗЗ на клітинні механізми пізньої стадії запалення — мононуклеарні клітини. Відомо, що деякі НПЗЗ володіють здатністю зменшувати міграцію моноцитів, які продукують вільні радикали і викликають тканинну деструкцію, але як саме це відбувається, досі ще невідомо. Важливе значення клітинних елементів у розвитку запальної реакції та протизапальному ефекті цієї групи препаратів не викликає сумнівів, але механізм впливу НПЗЗ на міграцію та функцію моноцитів остаточно ще не пояснений [15, 47].

Є дані щодо впливу НПЗЗ на центральні механізми болю, не пов'язані з пригніченням ЦОГ. Зокрема, є припущення, що аналгезуючий ефект НПЗЗ частково залежить від здатності препаратів вивільнити ендогенні опіоїдні пептиди (типу ендорфінів) [10, 31].

Антіпроліферативна дія НПЗЗ може також здійснюватись за до-

помогою різних механізмів: як за рахунок посилення активності природних кілерних клітин у разі пригнічення синтезу ПГ, так і за рахунок ЦОГ-2-залежної регуляції клітинного апоптозу [29, 40].

Метаболіти ЦОГ-2 спричиняють зростання пухлинних клітин, тому пригнічення ЦОГ-2 дозволить НПЗЗ сприяти нормалізації життєвого циклу клітин у зоні запалення та пригнічення неконтрольованої проліферації пухлинних клітин. Цей факт підтверджується даними про вплив НПЗЗ на епітеліальні пухлини та перебіг хвороби Альцгеймера [14, 26].

Таким чином, на сучасному етапі, незважаючи на досягнення в дослідженні та поясненні фундаментального механізму дії НПЗЗ, ще цілий ряд питань щодо особливостей реалізації фармакологічних та побічних ефектів препаратів даної групи залишається невирішеним. Можна спробувати виділити найбільш важливі перспективні напрямки подальшого вивчення НПЗЗ сьогодні:

- виділення ЦОГ-3 в організмі людини;
- подальше визначення та вивчення ролі і взаємозв'язку всіх трьох ізоферментів ЦОГ як у забезпеченні фізіологічних функцій, так і у розвитку запалення;
- вивчення впливу різних класів НПЗЗ на ЦОГ-3 та визначення доцільності та потенційних можливостей розробки класу селективних інгібіторів ЦОГ-3;
- поглиблене дослідження механізмів реалізації аналгезуючого ефекту НПЗЗ, зокрема, селективних інгібіторів ЦОГ-2 і парацетамолу;
- остаточне визначення впливу НПЗЗ на кардіоваскулярні ускладнення та розвиток атеро-

склерозу, а також дослідження потенційних можливостей і перспектив застосування НПЗЗ в кардіології;

- з'ясування доцільності та особливостей поєднаного застосування окремих препаратів НПЗЗ з низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти;
- продовження вивчення особливостей ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, прозапальних властивостей лейкотрієнів і створення на підставі одержаних даних нових класів НПЗЗ;
- дослідження впливу НПЗЗ на хронічні стадії запалення;
- визначення ролі НПЗЗ у процесах апоптозу клітин;
- подальше дослідження впливу НПЗЗ на процеси вільновідімального окиснення;
- вивчення ЦОГ-незалежних механізмів НПЗЗ, розширення фармакодинаміки та показань до застосування препаратів цієї групи;
- дослідження можливостей створення принципово нових протизапальних засобів з відмінним від циклооксигеназного механізмом і підвищеним профілем безпеки.

Підсумовуючи, необхідно підкреслити, що виникнення інгібіторів ЦОГ-2, з одного боку, зробило протизапальну терапію більш безпечною від гастродуоденальних уражень, а з другого боку, привернуло увагу до низки нових аспектів протизапальної та аналгезуючої терапії НПЗЗ. Тому подальше вивчення значення ЦОГ в організмі людини дуже важливе для визначення ланок патогенезу запалення і розробки нових підходів до лікування запальних та інших захворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вікторов О.П. //Укр. мед. часопис. — 2003. — №1. — С. 79-89.
2. Вікторов О.П., Харченко Н.В., Омельченко Л.І. та ін. Профілактика та фармакотерапія гастропатій, пов'язаних із застосуванням нестероїдних протизапальних засобів: Метод. рекоменд. — К., 2005. — 30 с.
3. Грязнов М.В., Кельцев В.А., Просвирев Е.Ю. и др. Эффективность и безопасность Найза при лечении детей, больных ювенильным артритом //Тез. XІІІ Рос. Нац. конгр. "Человек и лекарство", 3-7 апреля 2006 г. — М., 2006. — С. 122.

4. Дзяк Г.В., Викторов А.П., Гришина Е.И. Нестероидные противовоспалительные препараты. — К.: Морион, 1999. — 122 с.
5. Игнешева Л.Н. //Мать и дитя. — 2006. — №3 (26). — С. 9-12.
6. Ингибиторы ЦОГ-2: эффективность и влияние на качество жизни //Матер. симпоз. XI Нац. конгр. "Человек и лекарство". — М., 2004.
7. К вопросу о кардиоваскулярной безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов // Здоров'я України. — 2005. — №3 (112). — С. 8.
8. Коваленко В., Іваницька Л., Шуба Н. та ін. //Ліки України. — 2004. — №1. — С. 87-88.
9. Козачок Н.Н., Селюк М.Н., Бычкова С.А., Бесага В.В. //Справочник специалиста. — 2007. — №8 (212). — С. 34-38.
10. Кукушкин М.Л. //Боль. — 2003. — №1. — С. 5-12.
11. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Коломиец Е.В. //Русс. мед. журн. — 2004. — Т. 12, №14. — С. 71-79.
12. Левин О.С. //Трудный пациент. — 2007. — №4. — С. 6-11.
13. Левин О.С. Полиневропатия. — М.: МИА, 2006. — 496 с.
14. Мамчур В., Подплетняя Е., Макаренко О. и др. //Вісник фармакол. та фармації. — 2005. — №4. — С. 3-17.
15. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). — М.: Айко, 2000. — 143 с.
16. Насонов Е.Л. //Русс. мед. журн. — 2002. — №10, Т. 4. — С. 206-212.
17. Насонов Е.Л. //Клиническая фармакол. и терапия. — 2000. — №1. — С. 57-64.
18. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р. //Боль. — 2004. — №1. — С. 3-5.
19. Поровознюк В.В., Орлик Т.В., Литвин В.О. //Здоров'я України. — 2004. — №1-2 (86-87). — С. 34-35.
20. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Руковод. для практ. врачей / Под общ. ред. В.А.Насоновой, Е.Л.Насонова. — М.: Литтерра, 2003. — 507 с.
21. Свиницкий А.С., Пузанова О.Г. //Здоров'я України. — 2004. — №3 (88). — С. 27-28.
22. Свиницкий А.С., Пузанова О.Г., Хомченкова Н.И. //Сучасна гастроентерол. — 2003. — №1 (11). — С. 11-15.
23. Страчуцкий Л.С., Козлов С.Н. Нестероидные противовоспалительные средства. — Смоленск, 2000. — 50 с.
24. Цветкова Е.С., Панасюк Е.Ю., Иониченок Н.Г., Рубцов О.В. //Consilium Medicum. — 2004. — Т. 6, №2. — С. 27-32.
25. Целекоксиб (целебрекс): спектр побочных реакций //Безопасность лекарств. — 2000. — №2. — С. 16-18.
26. Шварц Г.Я. Современные нестероидные противовоспалительные средства. — М.: "Реафарм", 2002. — 40 с.
27. Шифман Е.М., Ериков А.Л. //Общая реаниматология. — 2007. — Т. III, №1. — С. 9-1.
28. Штырголь С.Ю. //Провизор. — 2005. — №2. — С. 37-42.
29. Щекина Е.Г. //Провизор. — 2007. — №11. — С. 38-41.
30. Щекина Е.Г., Дроговоз С.М., Страшный В.В. //Провизор. — 2003. — №4. — С. 8-11.
31. Adams E.H., Brenier S., Cicero T.J. et al. //J. Pain Symptom Manage. — 2006. — Vol. 31 (5). — P. 465-476.
32. Andersohn F., Suissa S., Garbe E. //Circulation. — Apr. 25, 2006. — Vol. 113. — P. 1950-1957.
33. Baigent C., Patrono C. //Arthritis Rheum. — 2003. — №48. — P. 12-20.
34. Benin D., Fanos V., Cuzzolin L., Tato L. //Pediatr. Nephrol. — 2003. — №25. — P. 211-245.
35. Boers M. //Lancet. — 2001. — Vol. 357. — P. 1222-1223.
36. Crofford L.J., Lipsky P.E., Brooks P. et al. //Arthritis Rheum. — 2000. — Vol. 43. — P. 4-13.
37. Drazen J.M. //New Engl. J. Med. — 2005, Mar. 17. — Vol. 352 (11). — P. 1131-1132.
38. Farkouh M.E., Kirshner H., Harrington R.A. et al. // Lancet. — 2004. — Vol. 364 (9435). — P. 675-684.
39. FitzGerald G.A. //New Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351 (17). — P. 1709-1711.
40. Kurumbail G., Seibert K., Joseph B. Monahan. //Molecular Pharmacol. — 2003. — Vol. 63, Issue 4. — P. 870-877.

41. Miyataka M., Rich K.A., Ingram M. et al. //Hypertension. — 2002. — №139 (3). — P. 785-789.
42. Ott E., Nussmeier N.A., Duke P.C. et al. //J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2003. — Vol. 125. — P. 1481-1492.
43. Ouellet M., Percival M.D. //Arch. Biochem. Biophys. — 2001. — Vol. 387. — P. 273-280.
44. Psaty B.M., Furberg C.D. //New Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352 (11). — P. 1133-1135.
45. Ray W.A., Stein C.M., Hall K. et al. //Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 118-123.
46. Skelly M.M., Hawkey C.J. //BMJ. — 2002. — Vol. 324. — P. 1289-1290.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 706-30-69.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 12.05.2008 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату, діючою речовиною якого є **азитроміцину дигідрат** (Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код ATC J01FA10)

Хворій П. (59 років) з діагнозом позагоспітальна пневмонія було призначено препарат, діючою речовиною якого є азитроміцину дигідрат (перорально по 500 мг 1 раз на добу). Через 3 години після першого прийому препарату діючою речовиною якого є азитроміцину дигідрат, у хворої виникли нудота, блювання, пронос. Одночасно хвора приймала лазолван. Після відміни препарату, діючою речовиною якого є азитроміцину дигідрат, зазначені явища минули без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Про підозрювану побічну дію препарату, діючою речовиною якого є **амоксицилін з клавулановою кислотою** (Антибактеріальні засоби для системного застосування. Амоксицилін та інгібітор ферменту. Код ATC J01C R02)

Хворій С. (28 років) з діагнозом хронічний аднексит було призначено препарат, діючою речовиною якого є амоксицилін з клавулановою кислотою (перорально 375 мг на добу). Через 40-50 хвилин після першого прийому препарату, діючою речовиною якого є амоксицилін з клавулановою кислотою, у хворої розвинувся набряк, з'явилася гіперемія та макуло-папульозна висипка на кінцівках, тулубі, свербіж, нежить. Було викликано карету швидкої медичної допомоги, реакцію купірували за допомогою дексаметазону, супрастину, димедролу. Після вжитих заходів стан хворої покращився, для подальшого лікування її було госпіталізовано до терапевтичного відділення МКЛ. Алергологічний анамнез не обтяжений.

Інформація надійшла від Київського регіонального відділення ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України.