

**Фармакогенетика нестероидных противовоспалительных  
препаратов**

## 1. Введение

Открытие и синтез нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), способных вызывать аналгезию, ослаблять воспаление и снижать гиперпирексию, относятся к выдающимся достижениям медицинской науки. По масштабам и частоте применения НПВП занимают 1-е место в мире. Они являются самыми популярными препаратами среди населения при лечении боли, воспаления и гипертермии. Более 30 млн. людей в мире применяют НПВП, причем в возрасте после 60 лет - более 40%.

Большинство НПВП являются производными карбоксилиновой кислоты: салициловой кислоты (ацетилсалициловая кислота, неацетилированные салицилаты и др.), сульфанилидов (нимесулид) уксусной кислоты (индометацин) и т.д. Указанные препараты обладают выраженной противовоспалительной активностью, но у некоторых из них в большей мере выражена анальгетическая активность. Ненаркотические анальгетики периферического действия давно используются в медицине благодаря их способности подавлять воспаление, снижать температуру тела и уменьшать интенсивность болей. Они способны оказывать существенное тормозящее влияние не только на ноцицептивную стимуляцию, но и сдерживать каскад местной воспалительной реакции

В последние годы внимание специалистов по лечению болевых синдромов привлек новый представитель НПВП - нимесулид. Для нимесулида в таблетированной форме открываются широкие перспективы в лечении болевых синдромов и заболеваний в хирургии, травматологии и ортопедии, невропатологии, терапии, амбулаторной практике.

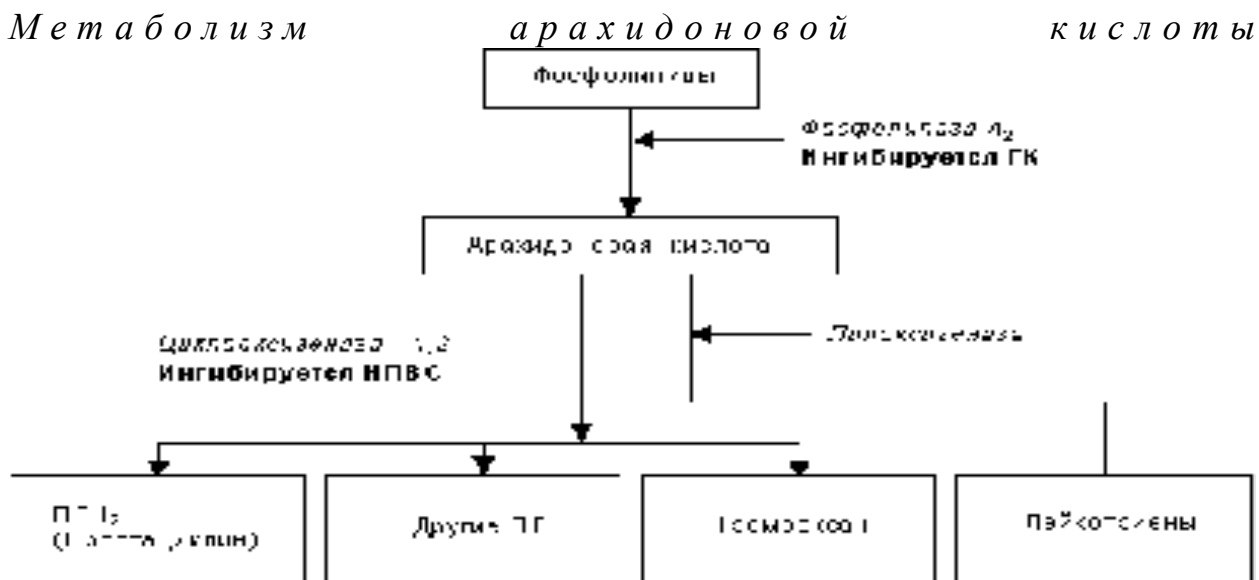
Положительные фармакодинамические и фармакокинетические свойства нимесулида также способствуют его применению в практике анестезиолога и реаниматолога в период предоперационной лекарственной подготовки за 20-30 мин. до начала общей или проводниковой анестезии для создания фона аналгезии. В то же время специфика анестезии, интенсивной терапии и реанимации требует применения растворенных форм препаратов, в

особенности у больных в состоянии субкомпенсированного и декомпенсированного нарушения функции жизненно важных систем и показателей гомеостаза, для получения быстрого лечебного эффекта.

Таким образом, применение нимесулида в таблетированной лечебной форме в общей медицинской практике для лечения болевых синдромов следует признать целесообразным и весьма перспективным.

## 2. Фармакодинамика

Главным и общим элементом механизма действия НПВС является угнетение синтеза простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ПГ-синтетазы)



ПГ имеют разностороннюю биологическую активность:

- являются *медиаторами воспалительной реакции*: вызывают локальное расширение сосудов, отек, экссудацию, миграцию лейкоцитов и другие эффекты (в основном ПГ-E<sub>2</sub> и ПГ-I<sub>2</sub>);
- сенсibiliзируют рецепторы* к медиаторам боли (гистамину, брадикинину) и механическим воздействиям, понижая порог болевой чувствительности;
- повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции* к действию эндогенных пирогенов (интерлейкина-1 и

других), образующихся в организме под влиянием микробов, вирусов, токсинов (главным образом – ПГ-E<sub>2</sub>).

В последние годы было установлено, что существуют, как минимум, два изофермента циклооксигеназы, которые ингибируются НПВС. Первый изофермент – ЦОГ-1 (СОХ-1 – англ.) – контролирует выработку простагландинов, регулирующий целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, функцию тромбоцитов и почечный кровоток, а второй изофермент – ЦОГ-2 – участвует в синтезе простагландинов при воспалении. Причем, ЦОГ-2 в нормальных условиях отсутствует, а образуется под действием некоторых тканевых факторов, инициирующих воспалительную реакцию (цитокины и другие). В связи с этим предполагается, что противовоспалительное действие НПВС обусловлено ингибированием ЦОГ-2, а их нежелательные реакции – ингибированием ЦОГ, классификация НПВС по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы. Соотношение активности НПВС в плане блокирования ЦОГ-1/ЦОГ-2 позволяет судить об их потенциальной токсичности. Чем меньше эта величина, тем более селективен препарат в отношении ЦОГ-2 и, тем самым, менее токсичен. Например, для мелоксикама она составляет 0,33, диклофенака – 2,2, теноксикама – 15, пироксикама – 33, индометацина – 107.

Классификация НПВС по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы  
(*Drugs Therapy Perspectives*, 2000, с дополнениями)

<i>Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1</i>	Аспирин
Индометацин	
Кетопрофен	
Пироксикам	
Сулиндак	
<i>Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1</i>	Диклофенак
Ибупрофен	
Напроксен и др.	
<i>Примерно равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2</i>	Лорноксикам
<i>Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2</i>	Этодолак
Мелоксикам	
Нимесулид	
Набуметон	
<i>Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2</i>	Целекоксиб
Рофекоксиб	

### *Другие механизмы действия НПВС*

Противовоспалительное действие может быть связано с торможением перекисного окисления липидов, стабилизацией мембран лизосом (оба этих механизма предупреждают повреждение клеточных структур), уменьшением образования АТФ (снижается энергообеспечение воспалительной реакции), торможением агрегации нейтрофилов (нарушается высвобождение из них медиаторов воспаления), торможением продукции ревматоидного фактора у больных ревматоидным артритом. Анальгезирующий эффект в определенной степени связан с нарушением проведения болевых импульсов в спинном мозге (метамизол).

### **3. Основные эффекты**

#### *Противовоспалительный эффект*

НПВС подавляют преимущественно фазу экссудации. Наиболее мощные препараты – индометацин, диклофенак, фенилбутазон – действуют также на фазу пролиферации (уменьшая синтез коллагена и связанное с этим склерозирование тканей), но слабее, чем на экссудативную фазу. На фазу альтерации НПВС практически не влияют. По противовоспалительной активности все НПВС уступают глюкокортикоидам, которые, ингибируя фермент фосфолипазу А<sub>2</sub>, тормозят метаболизм фосфолипидов и нарушают образование как простагландинов, так и лейкотриенов, также являющихся важнейшими медиаторами воспаления.

### *Анальгезирующий эффект*

В большей степени проявляется при болях слабой и средней интенсивности, которые локализуются в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, а также при головной или зубной боли. При сильных висцеральных болях большинство НПВС менее эффективны и уступают по силе анальгезирующего действия препаратам группы морфина (наркотическим анальгетикам). В то же время, в ряде контролируемых исследований показана достаточно высокая анальгетическая активность диклофенака, кеторолака, кетопрофена, метамизола при коликах и послеоперационных болях. Эффективность НПВС при почечной колике, возникающей у больных мочекаменной болезнью, во многом связана с торможением продукции ПГ-Е<sub>2</sub> в почках, снижением почечного кровотока и образования мочи. Это ведет к уменьшению давления в почечных лоханках и мочеточниках выше места обструкции и обеспечивает длительный анальгезирующий эффект. Преимуществом НПВС перед наркотическими анальгетиками является то, что они не угнетают дыхательный центр, не вызывают эйфорию и лекарственную зависимость, а при коликах имеет значение еще и то, что они не обладают спазмогенным действием.

### *Жаропонижающий эффект*

НПВС действуют только при лихорадке. На нормальную температуру тела не влияют, чем отличаются от "гипотермических" средств (хлорпромазин и другие).

### *Антиагрегационный эффект*

В результате ингибирования ЦОГ-1 в тромбоцитах подавляется синтез эндогенного проагреганта тромбоксана. Наиболее сильной и длительной антиагрегационной активностью обладает аспирин, который необратимо подавляет способность тромбоцита к агрегации на всю продолжительность его жизни (7 дней). Антиагрегационный эффект других НПВС слабее и является обратимым. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не влияют на агрегацию тромбоцитов.

### *Иммуносупрессивный эффект*

Выражен умеренно, проявляется при длительном применении и имеет "вторичный" характер: снижая проницаемость капилляров, НПВС затрудняют контакт иммунокомпетентных клеток с антигеном и контакт антител с субстратом.

## **4.Реакция идентификации**

Европейская фармакопея предлагает обнаруживать нимесулид в субстанции в ацетоне при 450 нм. Фотометрируют окрашенные продукты

ароматических аминосоединений и 4-нитроанилина после реакции с диазотированным анилином или с соединением, имеющим фенольный гидроксил (в-нафтол или 8-гидрокси-хинолин-5-сульфоновая кислота). Реакцию с в-нафтолом проводят в водно-щелочной или этанольной среде в присутствии натрия карбоната. В последнем случае чувствительность возрастает в четыре раза. Перед азосочетанием замещенные ароматические амины подвергают гидролизу.

После взаимодействия с гексадецилтриметиламмония бромидом нимесулид идентифицировали в хлороформном экстракте при 404 нм.

Нимесулид после восстановления обнаруживали с 3-метилбензотиазолинонгидразоном в присутствии железа (III) хлорида при 600 нм или с 4-N,N-диметилфенилендиамином и хлорамином «Т» при 560 нм.

ИК-спектрофотометрию применяли в качестве подтверждающего метода для идентификации нимесулида и 4-А-2-ФФМСА. Имеются данные о попытке идентификации нимесулида спектрофотометрией в ближней ИК-области спектра (4000-10000 см<sup>-1</sup>).

Предлагаемые варианты идентификации сложно адаптировать к анализу образцов из биологического материала, так как необходима дополнительная разработка схем очистки извлечений.

Для предварительной идентификации и дополнительной очистки образцов используют хроматографические методы .

Нимесулид идентифицируют в подвижных фазах хлороформ-толуол (9:1), хлороформ-метанол-толуол (6:1:1,5), толуол-метанол (4:1) пластины Merck® 60 F254, толуол-этилацетат (4:1) на силикагеле марки «G», а также в подвижной фазе циклогексан-этилацетат (3:2).

M. Carini, G. Aldini, R. Stefani, et al проводили обнаружение нимесулида и пяти его метаболитов в моче человека на пластинах Kieselgel®. Анализ нимесулида в плазме крови человека проводили на пластинах Merck® 60 F254 в подвижной фазе толуол-ацетон (10:1).



Идентифицировали нимесулид в биологических тканях (трупная печень) и биожидкостях (кровь, моча) методом ТСХ на пластинах Sorbfil® в подвижных фазах ацетон, хлороформ-ацетон (9:1), толуол-ацетон-этанол-аммиак 25% (5:5:1:0,2), хлороформ-этанол-аммиак 25% (20:5:1). Пластины проявляли в УФ-свете или проводили детекцию реактивом Бушарда - желто-оранжевая окраска, с 10% раствором натрия гидроксидом - желто-лимонная, с сульфатом ртути - белая, при последующем проявлении хлороформным раствором дифенилкарбазона наблюдалась розово - голубая окраска.

В качестве подвижных фаз для разделения и идентификации нимесулида и близких по структуре соединений в обращено-фазовой ВЭЖХ использовали разбавленные растворы буферных систем или электролитов в смеси с метанолом или ацетонитрилом. При этом использовали фотометрические, диодно-матричные, масс-селективные и вольтамперометрические детекторы. Идентифицировали по времени удерживания.

Для идентификации нимесулида и близких структур методом ВЭЖХ применяли монолитные обращенно-фазовые колонки с силикагелем марок «FastGradient» и «Chromolith» различной длины (50 и 100 мм). Нимесулид обнаруживали с помощью ОФ-ВЭЖХ в биожидкостях кролика УФ-детекцией при 300 нм, подвижная фаза - ацетонитрил с 1% водным раствором триэтиламина с ортофосфорной кислотой до pH 3,2.

M.C. Carrasco-Portugal, V. Granados-Soto, G.A. Camacho-Vieyra, et al. [100] анализировали нимесулид в плазме крови крыс методом ВЭЖХ. Идентификацию нимесулида и его метаболитов в моче и плазме крови человека проводили на обращено-фазовом силикагеле [7]. Анализировали нимесулид в сыворотке и плазме крови человека УФ-детекцией при длинах волн 230 и 240 нм. В сыворотке и плазме крови человека диодно-матричной детекцией обнаруживали нимесулид и его метаболиты при 230 и 300 нм.

Идентификацию нимесулида газо-жидкостной хроматографией с фотоионизационной детекцией проводили на металлической колонке длиной

3м с неподвижной фазой ChromoSorb WAW 10% SE-30 с размером частиц 150-180 мкм и подвижной фазой - азотом.

## **5. Заключение**

В заключение можно сказать, что к началу второго десятилетия XXI в. НПВП как класс сохраняют позицию незаменимого средства для лечения острой и хронической боли. Один из наиболее популярных НПВП в нашей стране является нимесулид, который имеет явные преимущества в сравнении с многими «традиционными» НПВП. Его достоинствами являются быстрый анальгетический и мощный противовоспалительный эффект, хорошая переносимость и низкая стоимость как генерика, делающая его доступным для широких слоев населения с невысоким доходом. Несомненно, что нимесулид принадлежит к числу лекарств, которые будут продолжать активно использоваться в России в ближайшем будущем.

Но самое главное, что в России накоплен огромный опыт реального клинического использования нимесулида. Как было отмечено выше, этот препарат используется в нашей стране в течение 10 лет и является одним из лидеров продаж на рынке НПВП. Следовательно, на сегодняшний день мы можем говорить о миллионах лечебных курсов нимесулида, проведенных жителям России. При этом в Российской медицинской литературе за этот срок не было представлено ни одного документированного случая тяжелых гепатотоксических реакций, связанных с нимесулидом. Конечно, это можно было бы объяснить инертностью российских врачей. Однако на российском фармакологическом рынке между производителями НПВП идет вполне естественная и хорошо заметная конкурентная борьба, и многие крупные фармацевтические компании, чьи препараты конкурируют с нимесулидом, были бы готовы активно поддержать «интерес» общественности к данной проблеме. И хотя ряд экспертов в России высказывают в своих публикациях негативное мнение о нимесулиде, представить свой собственный материал для подтверждения гепатотоксичности нимесулида им до сих пор не удается.

Поэтому, в настоящее время проблема гепатотоксичности нимесулида для нашей страны представляется, по крайней мере, не слишком актуальной - нет четких и объективных данных, которые оправдывали бы ограничение использования этого препарата.

Для более четкого представления о сути вопроса оценки «плюсов» и «минусов» нимесулида будет уместно привести данные итальянских исследователей Venegoni M. и сотр., представленные в 2010 г. Они оценили, какой эффект в отношении снижения частоты гепатотоксических реакций в Италии дало бы запрещение нимесулида. Согласно проведенным расчетам, за период с 2006 по 2010 гг. это позволило бы уменьшить число осложнений со стороны печени на 79 случаев. Однако необходимость использовать вместо нимесулида другие НПВП привела бы к увеличению числа ЖКТ-кровотечений - на 859 случаев за аналогичный срок. Поэтому продолжение использования нимесулида более полезно с точки зрения здоровья популяции, даже с учетом его возможной гепатотоксичности, чем возвращение к широкому применению «традиционных» НПВП.

### **Список литературы**

1. Каратеев, А.Е. Новое в доказательной медицине. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка? / А.Е. Каратеев, В.Г. Барскова // Consilium medicum. - 2007. - Т. 9, №2. - С. 60-64.

2. A practical large scale synthesis of nimesulide - A step ahead / A. Prasad, M.L. Sharma, S. Kanwar [et al.] // Journal of Scientific & Industrial Research. - 2005.- Vol. 64. - P. 756-760.
3. Восстановление нитропроизводных 1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-онов иммобилизованными клетками E. coli / Т.И. Давиденко, И. И. Котляр, Г.И. Бондаренко [и др.] // Хим.-фармацевт. журн.- 1984. - Т. 18, №9. - С. 1105-1110.
4. Nimesulide. Substance // European pharmacopoeia 6.0 (Strasbourg). - 2004. - №1548. - P. 2506-2508.
5. Mass-spectrometric characterization and HPLC determination of the main urinary metabolites of nimesulide in man / M. Carini, G. Aldini, R. Stefani [et al.] // J. Pharm. Biomed. Anal. - 1998. - Vol. 18, №1/2. - P. 201-211.
6. Добrorиз, А.М. Обнаружение нимесулида в биологическом материале / А.М. Добrorиз // Суд.-мед. экспертиза. - 2009. - Т. 52, №4. - С. 32-34.