

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ГИПОТРОФИЯ КАК ФАКТОР, ВЛИЯЮЩИЙ НА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ибрагимова Э.Ф.,
Юлдашев С.Ж.

ДИКЛОФЕНАКА НАТРИЯ В ПРЕПУБЕРТАТНОМ ВОЗРАСТЕ

(обзор литературы)

Самаркандский государственный медицинский институт

Во все времена хронические расстройства питания и пищеварения, или гипотрофии, неизменно привлекают внимание педиатров. Многочисленные статистические данные убедительно свидетельствуют о том, что довольно часто гипотрофия является фоном, на котором тяжелее протекают все воспалительные процессы, а иногда они являются причиной летального исхода болезней. По данным ВОЗ, в развивающихся странах до 20-30% и более детей страдают хроническим расстройством питания [11,27].

Гипотрофия – является результатом острых или хронических расстройств питания организма, возникающих при самых разнообразных заболеваниях, а также под воздействием многочисленных повреждающих факторов. Хорошо известно, что гипотрофия отягощает течение заболеваний, ухудшает их прогноз, вызывает задержку физического и нервно-психического развития детей. Многие стороны патогенеза и неблагоприятного воздействия гипотрофии на организм детей до настоящего времени не ясны: отсутствуют глубокие представления о сущности этого патологического состояния, недостаточно исследованы особенности нейроэндокринной регуляции, метаболических, иммунологических и гемостатических механизмов [23].

По данным Ш.К. Хакимова и соавт. (2004г) предрасполагающими и способствующими факторами риска развития гипотрофии у детей являются регион проживания, социально-гигиенические условия, здоровье матери во время беременности и лактации, возраст, паритет родов и т.д.

Известно, что подавляющее большинство лекарственных веществ метаболизируется в печени. Их фармакологическое действие и токсичность во многом определяется активностью микросомальной ферментной системы гепатоцитов. Если учесть относительную функциональную незрелость печени у детей, как и многих других органов, участвующих в пищеварении, сниженные в связи с этим резервные возможности и сравнительно легко подтвержденной повреждающему воздействию различных факторов, то становится понятным частота нарушений её функций при многих внепеченочных патологиях, в частности, гипотрофии [5].

Обменные нарушения при гипотрофии во многом обусловлены реакциями, связанными с поддержанием энергетического гомеостаза, в которых основной составляющей являются липиды. Недостаточное экзогенное поступление жира, нарушение его всасывания, развитие гиперкатаболизма липидов приводит к выраженному энергетическому дефициту. Транспорт метаболитов лекарственных веществ из гепатоцитов энергозависим. Следовательно, ограниченная ёмкость транспортных систем, выводящих метаболиты лекарственных веществ, могут быть причиной их избыточного накопления в гепатоцитах и последующего токсического повреждения, т.е. при гипотрофии значительно усиливается фармакологическая активность и токсичность лекарственных веществ, метаболизирующихся в печени. Это связано с угнетением при гипотрофии активности ферментов монооксигеназной системы печени [14,15,23,24]. Главная роль в нарушении микросомального окисления лекарств, принадлежит, по-видимому, нарушению реакций ПОЛ, и накоплению его продуктов в ткани печени на фоне выраженных морфофункциональных изменений [5,14,22,23].

З.Р. Хайбуллина и соавт. (2006г) установили, что при гипотрофии у детей выраженная активация перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Резкое усиление ПОЛ в гепатоцитах, несомненно, является причиной выраженных структурно-функциональных сдвигов в жизненно важных органеллах- митохондриях и микросомах, что приводит не только к нарушению деятельности организма в целом, так как печень является центральным связывающим звеном всех метаболических путей. Кроме того, развитие мембрано-деструктивных процессов в печени при гипотрофии приводит к полной дезорганизации

обменных процессов в организме.

Из выше сказанного следует, что при гипотрофии нарушается фармакометаболизующая функция печени, изучение особенностей которой позволило бы повысить эффективность и безопасность лекарственной терапии заболеваний у детей, протекающих на фоне гипотрофии и нарушения питания.

При гипотрофии у детей наблюдаются нарушения клеточного и гуморального иммунитета, и как следствие этого – неадекватный иммунный ответ.

Кроме того, у детей гипотрофия резко повышает риск развития инфекций и ухудшает прогноз многих заболеваний, но и может являться ключевым моментом в развитии воспалительной патологии.

Воспаление является универсальной реакцией организма на воздействие разнообразных экзогенных и эндогенных повреждающих факторов, к которым относятся возбудители бактериальных, вирусных и паразитарных инфекций, а также аллергены, физические и химические стимулы. Они вызывают как местные, так и общие реакции. Воспалительные реакции, возникающие при многих формах патологии инфекционной и неинфекционной природы, могут быть чрезмерно выраженными, что приводит к нарушению функции органов и тканей. Отсюда ясно, что, помимо этиотропной терапии, рациональное подавление процесса воспаления имеет большое практическое значение. В настоящее время противовоспалительные средства являются обязательным компонентом фармакотерапии многих заболеваний и патологических состояний [21,26].

Как известно, воспаление – сложный процесс, регулируемый многими эндогенными веществами. Последние продуцируются различными клеточными элементами, участвующими в воспалении (тучные клетки, полиморфноядерные лейкоциты, моноциты, макрофаги, клетки эндотелия, тромбоциты). Они секретируют такие биологически активные вещества, как простаноиды, лейкотриены, NO, фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ), гистамин, некоторые интерлейкины и др. Поэтому возможности фармакологической регуляции воспаления довольно разнообразны. Обычно они сводятся к подавлению выработки и высвобождения веществ, стимулирующих процесс воспаления [13,26].

Всегда следует иметь в виду, что в детском возрасте имеется одна закономерность, которая отличает течение воспаления от такового у взрослых. Речь идёт о способности организма детей к ограничению воспалительного очага с последующим заживлением и удалением того раздражителя, который вызвал этот местный процесс. Защитная роль воспаления, заключающаяся в отграничении его от окружающих тканей, которая была установлена И.И. Мечниковым, сближает воспаление с иммунными процессами. Рост и дифференцировка тканей организма, постоянно происходящее в детском возрасте с неизбежными отклонениями индивидуального характера, заложенным в определенном генотипе, составляют тот общий фон, который находит свое отражение в сниженной способности детей к ограничению местного очага, каким является воспаление и большей склонности его к распространению и превращению в генерализованный процесс [21].

Кроме внутриутробного периода, периода новорожденности и первых лет жизни, имеются два возрастных пика, когда возможно особенно выраженное усиление указанной неспособности к отграничению местного воспалительного процесса, – это препубертатный и пубертатный периоды. Как в том, так и в другом основную роль в перестройке детского организма играют нервная, эндокринная и иммунная системы [21].

Для каждого возрастного периода характерны определенные заболевания, что обуславливает различную частоту использования тех или иных препаратов в зависимости от возраста. Помимо частоты использования лекарственных веществ в зависимости от возраста существует несколько основных факторов, определяющих особенности фармакокинетики лекарственных препаратов в различных возрастных группах: с возрастом изменяется масса тела и почечный клиренс лекарственных веществ, причем у детей клиренс возрастает пропорционально не массе тела, а его поверхности [5].

У детей мышечная масса ниже, чем у взрослых. Это приводит к снижению кажущегося объема распределения препаратов в организме. Кроме того, у детей белковый состав плазмы крови отличается от аналогичного у взрослых, что приводит к изменению связывания лекарственных веществ с белками плазмы крови. Как правило, наблюдается более низкое связывание

с белками плазмы крови у детей, чем у взрослых. Перечисленные факторы обуславливают возрастные особенности дозирования лекарственных веществ [5].

Таким образом, существует множество факторов, определяющих возрастные особенности фармакокинетики, что требует корректировки режима дозирования в зависимости от возраста, а также необходимость учета усиления фармакологической активности и токсичности лекарственных веществ, метаболизирующихся в печени, при проведении фармакотерапии у детей с гипотрофией.

В педиатрической практике с целью коррекции воспаления широко применяются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

Особое внимание следует обратить на использование НПВС в детской ревматологии при ювенильном ревматоидном артрите, острой ревматической лихорадке, синдроме Рейтера, ювенильных спондилоартритах, реактивных и симптоматических артритов и др., как наиболее эффективные анальгетические и противовоспалительные средства [1,2,6,8,19].

Хронические артриты являются распространенной патологией детского возраста, и частота их встречаемости характеризуется тенденцией к росту. Несмотря на длительное изучение роли наследственных и инфекционных факторов в этиологии этих заболеваний, окончательного представления об этиопатогенезе большинства из них не сформировано, этиотропная терапия в большинстве случаев невозможна, лечение проводится длительно патогенетическими и симптоматическими средствами. Спецификой использования НПВП в детской ревматологии является необходимость длительного, часто многолетнего, регулярного приема лекарственных средств, на фоне которого помимо положительных возникает ряд побочных эффектов препаратов [8,9].

В данный момент имеется большой арсенал НПВС (более 25 наименований). И в практической медицине используется более 1000 созданных на их основе лекарственных средств. Особое значение придается сегодня использованию ингибиторов циклооксигеназы [3,4,7,10, 17].

Одним из наиболее изученных представителей этой группы является диклофенак натрия, считающимся золотым стандартом среди неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов, одним из мощных ингибиторов ЦОГ-2 [33,39]. Положительные качества диклофенака натрия обусловлены оптимальными физико-химическими и структурными характеристиками, способностью проникать и накапливаться в очагах воспаления, совместимостью с лекарственными средствами других классов. Популярность диклофенака объясняется и наличием многообразия лекарственных форм, которые могут дополнять друг друга [10].

По данным С.А. Рахимова и соавт. (2006г) максимальная эффективность диклофенака у детей в возрасте от 6 до 13 лет, страдающих ювенильным хроническим артритом, наблюдалась при назначении в виде инъекций, таблеток и геля (96,8%). Второе место занимало сочетанное применение инъекций и таблеток (71,4%) и третье место принадлежало лечению болезненности комбинации инъекций с гелевым препаратом (62,5%).

Выраженное противовоспалительное действие диклофенака обусловлено угнетением активности циклооксигеназы -1 и -2 (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) - ключевых ферментов метаболизма арахидоновой кислоты. ЦОГ-1 считается структурной, или «строительной», формой, а ЦОГ-2 - индуцированной, или «воспалительной». ЦОГ-2 появляется только в очаге воспаления и отвечает за синтез ПГ, участвующих в воспалительном процессе. Доказано, что НПВП угнетают активность изоформ ЦОГ, но их противовоспалительная активность обусловлена угнетением именно ЦОГ-2. Большинство известных в настоящее время стандартных НПВП в большей степени ингибирует ЦОГ-1, чем ЦОГ-2. Диклофенак ингибирует оба изофермента примерно в одинаковой степени, поэтому реже вызывает поражение ЖКТ, включая тяжелые осложнения, чем другие неселективные НПВП. Препарат нарушает метаболизм арахидоновой кислоты и уменьшает количество ПГ как в очаге воспаления, так и в здоровых тканях, подавляет экссудативную и пролиферативную фазы воспаления [41,43].

Наибольшая эффективность его действия отмечается при болях воспалительного характера. Как все препараты своего класса, диклофенак также демонстрирует антиагрегантную активность. В результате действия диклофенака снижается проницаемость капилляров, стабилизируются лизосомальные мембраны. Снижается выработка АТФ в процессах окислительного фосфорилирования, уменьшается синтез и/или инактивируются медиаторы воспаления (ПГ, гистамин, брадикинины, лимфокинины, факторы комплемента и другие неспецифические эндогенные «повреждающие факторы»). Препарат блокирует взаимодействие брадикинина с

тканевыми рецепторами, восстанавливает нарушенную микроциркуляцию и снижает болевую чувствительность в очаге воспаления. Вызывает замедление образования протеогликана в хрящевой ткани. Анальгетическое действие обусловлено снижением концентрации биогенных аминов, обладающих альгогенными свойствами и увеличением порога болевой чувствительности рецепторного аппарата. Вызывает ослабление или исчезновение болевого синдрома. При длительном применении может оказывать десенсибилизирующее действие. Противовоспалительный эффект наступает к концу первой недели лечения. По противовоспалительной активности превосходит ацетилсалициловую кислоту, бутадиион, ибупрофен; при некоторых заболеваниях (ревматизм, болезнь Бехтерева) диклофенак эквивалентен преднизолону и индометацину [10].

Диклофенак обладает способностью накапливаться в очаге воспаления, в котором отличие от невоспаленной ткани наблюдается повышение сосудистой проницаемости и сравнительно низкий pH. Максимальная концентрация в синовиальной жидкости наблюдается на 2-4 ч позже, чем в плазме крови [28].

Диклофенак стимулирует анаболическую функцию хрящевой ткани путем ингибирующего действия на продукцию интерлейкина (ИЛ)-1 и экспрессию рецептора этого цитокина, способствует интенсификации синтеза факторов роста, включая трансформирующий фактор роста-1, ингибирует деградацию агрекана, тормозит катаболизм хряща, нейтрализует действие металлопротеиназ и снижает интенсивность апоптоза хондроцитов [34]. Показано, что диклофенак в терапевтических концентрациях *in vitro* не подавляет биосинтез протеогликанов. *In vivo* он подавляет активность хондроцитов реберного хряща, но стимулирует хондроциты суставного хряща [35].

Бесспорное достоинство диклофенака натрия - высокий и достаточно быстрый анальгетический эффект средних доз препарата (75-100 мг) при приеме короткоживущих форм, т.е. пероральных и свечевых. Поэтому совместное применение с различными лекарственными препаратами у этих больных требует тщательного мониторинга. Противовоспалительные дозы практически вдвое выше анальгетических, следовательно, возрастает риск побочных реакций, особенно у больных, имеющих осложняющие заболевания.

Диклофенак является одним из самых безопасных нестероидных противовоспалительных препаратов. Его хорошая переносимость подтверждена многолетним опытом его применения в клинической практике. Правда, как и при лечении другими нестероидными противовоспалительными препаратами, в открытых исследованиях чаще всего отмечены желудочно-кишечные нарушения, а также симптомы со стороны ЦНС и аллергические реакции [12,16,18].

По другим данным литературы, диклофенак натрия демонстрирует хорошую переносимость при длительном применении (до 8 мес и более) в высоких дозах. Таким образом, диклофенак в начале XXI века не потерял своей актуальности и продолжает рассматриваться как стандарт в лечении воспалительных заболеваний. Он обладает оптимальным сочетанием противовоспалительного и анальгетического эффектов [3,4].

Однако вопросы особенностей противовоспалительного действия диклофенака натрия на фоне гипотрофии в препубертатном периоде пока остается не исследуемым и его решение является актуальной проблемой и, естественно, представляет значительный практический интерес.

Использованная литература:

1. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. Клинические рекомендации по ведению больных, страдающих ювенильным ревматическим артритом // Российский педиатрический журнал. - 2005. - №5. - С. 36-40.
2. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е., Жолобова Е.С. Факторы неблагоприятного прогноза ювенильного ревматоидного артрита и возможности его изменения средствами лекарственной терапии // Российский педиатрический журнал. - 2003. - №4. - С. 48-52.
3. Бадюкин В.В. Вольтарен в практике врача-ревматолога // Фарматека. - 2007. - №12. - С. 28-32.
4. Бадюкин В.В. Вольтарен как эталон нестероидных противовоспалительных препаратов в современной ревматологии // Клиническая фармакология и терапия. - 2007. - №2. - С. 78-82.
5. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. - М.: Литтерра, 2005. - 286 с.
6. Геппе Н.А. Сложный больной в практике педиатра-ревматолога - М.: МИА, 2008. - 320 с.
7. Егоров И.В., Цурко В.В. Рациональные подходы к современной терапии острого и хронического болевых синдромов: роль и место нестероидных противовоспалительных средств // Фарматека. -

- 2008.- №15. – С. 54-57.
8. Жолобова Е.С., Чистякова Е.Г., Дагбаева Д.В. Реактивные артриты у детей-диагностика и лечение // Лечащий врач.- 2007. - №2. - С. 57-60.
9. Жолобова Е.С., Конопелько О.Ю., Гешева З.В. Гепатотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых в детской ревматологии // Педиатрия - журнал имени Г.Н. Сперанского. - 2009.- Т. 88.- №5.- С. 154-160.
10. Игнатов Ю.Д., Кукес В.Г., Мазуров В.И. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. -М.: «ГЕОТАР-Медиа», 2010.- 249с.
11. Исаева Л.А. Детские болезни -М.: Медицина, 2002. - 594 с.
12. Комаров В. Т., Хичина Н. С, Девина О. В. Побочные действия при использовании нестероидных противовоспалительных средств у больных с ревматическими болезнями // Клиническая медицина. -2001. - №1. - С. 60-61.
13. Кукес В. Г. Клиническая фармакология. Учебник для вузов. -М.: «ГЕОТАР-Медиа», 2008. - 1056 с.
14. Музафарова Л.Э. Коррекция нарушений фармакодинамики и фармакокинетики лекарств, метаболизирующихся в печени, фитоном, бензаналом и их комбинацией при гипотрофии в постнатальном периоде: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Ташкент. – 1993.- 16с.
15. Музафарова Л.Э. Фармакологическая коррекция нарушения процессов перекисного окисления липидов у крыс с гипотрофией в постнатальном онтогенезе. В сб.: Механизмы патологии процессов // Тезисы. - Ташкент, 1991. - С. 55-57.
16. Моисеев С.В. Вольтарен (диклофенак натрий): новый взгляд на безопасность // Клиническая фармакология и терапия. – 2008.- №1.- С. 80-84.
17. Насонов Е. Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита - взгляд в XXI век // Клиническая медицина. - 2005. - №6. - С. 8-11.
18. Николаев А. Н. Нестероидные противовоспалительные препараты: эффективность и безопасность // Русский медицинский журнал. - 2001. - №15. - С. 664-666.
19. Рахимов С.А., Маллаев Ш.Ш., Акбарходжаева М.Р., Усманова Н.А. Эффект применения нового нестероидного противовоспалительного препарата «Дикломол» при ювенильном хроническом артрите // Педиатрия. – 2006.- №1.- С. 128-131.
20. Санакаева Л.П., Корюкина И.П. Клинические особенности гипотрофии у детей раннего возраста в пермском регионе // Педиатрия - журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2006. - №2. - С. 92-95.
21. Серов В.В., Пауков В.С. Воспаление. Руководство для врачей.- Москва, 1995. - 639 с.
22. Туркина Т.И., Шахтарин В.В., Пугачева Л.И., Артамонов Р.Г., Марченко Л.Ф. Коррекция нарушений липидного обмена у детей грудного возраста с гипотрофией // Российский педиатрический журнал. – 2009. - №1.- С. 32-36.
23. Хайбуллина З.Р., Ибрагимов У.К. Метаболические сдвиги при гипотрофии у детей // Педиатрия. – 2006. - №3-4. – С. 130-135.
24. Хайбуллина З.Р., Ибрагимов У.К. Каримов Ш.Ф., Зиямутдинова З.К. Параметры ПОЛ и активность антиоксидантной системы крови при гипотрофии у детей // Современные проблемы биохимии и эндокринологии. Материалы научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 90-летию со дня рождения Я. Х. Туракулова. – Ташкент, 2006. - С. 86-87.
25. Хакимов Ш.К., Нуритдинова Г.Т., Пазилжанова М., Арсланова М., Феденко Н. Особенности predisposing и способствующих факторов риска гипотрофии у детей первого года жизни. В сб.: Актуальные проблемы гигиены, санитарии и экологии // Материалы научной практической конференции посвящённой 70 летию НИИ санитарии, гигиены профзаболеваний. - Ташкент, 2004.- С. 164-165.
26. Харкевич Д.А. Фармакология. Учебник для вузов. - М.: «ГЕОТАР-Медиа», 2009. - 752 с.
27. Шабалов Н.П.. Детские болезни.- Питер, 2002.- Том 1.- С. 182-198.
28. Abberger H., Korbonits M. Das Markenzeichen in der Rheumatherapie aus Novartis. 2000, 2.
29. Bessen W. G., Fiechtner J. J., Me Millen J. I. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial //Mayo Clin. Proc. -1999. -V.74. -P. 1095-1105.
30. Breedveid F.C. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis //Ann. Rheum. Dis. -2004. - №63, -P. 627-633.
31. Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets /B. Rossa, P. Secchiero, G. Ciabattini et al. //PNAS. -2002.-V.99. -P. 7634-7639.
32. Dougados M., Dijrmans B., Khan M. et al. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis., 2002, 61 (Suppl. III), 40-50. Ding C. Inflammation, 2002, 26, 139.
33. Gotlesdicner I C, Scfmitzer T., Fisher C. et al. Arthritis Rheum., 1999. 42 (Suppl. 9), 144.
34. Henrotin Y., Reginster T. Osteoarthritis Cartilage, 1999. 7, 355-357,
35. Knoklier V., Jasan: M., Dandona P. Clin. Sci., 1993. 84 (3), 13, abstr. 46.
36. Maeda T., Yoshida A. et al. Jap. J. Inflammation, 1990, 10, 213-226.
37. Mc Kenna F., Borenstein D., Wendt H. et al. Celecoxib versus diclofenac in the management of

- osteoarthritis of the knee. *Scand. J. Rheumatol.*, 2001, 30, 1 1-18.
38. Schaible H.G., Ebersberger A., von Banchet G.S. Mechanism of pain in arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966; 343-354
39. Schwartz J., Van Hecken A., De Lepcieri I. et al. *Ann. Rheum. Dis.*, 1999, 206, abslr. 857.
40. Simon D.L., Bolting R.M., Hia T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev.* 2004; 56: 387-437.
41. Thompson P. et al. *Rheumatology*, 2005,44, 1308-1310.
42. Wanders A., I-leijde D., Landewe R. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a random-ized clinical trial. *Arthritis Rheum.*, 2005, 52, 1756-1765.
43. Zeidler H., May M., Uberall M., Vergin H. NICE risk factors for gastrointestinal adverse events in diclofenac users in general practice in Germany: comment on the article of Thompson et al. *Rheumatology*, 2006, 45, 494-496.