

Простагландин E2 та біль: нові дані

Простагландини – група ліпідних фізіологічно активних речовин, які утворюються в організмі ферментативним шляхом із незамінних жирних кислот і містять 20-членний вуглеводний ланцюг. Разом із тромбксанами та простацикліном простагландини утворюють клас протаноїдів, які, своєю чергою, належать до підкласу ейкозаноїдів. Простагландини не є медіаторами болю, натомість вони підвищують чутливість ноцицептивних рецепторів, тобто сенсibilізують їх. Серед протаноїдів найбільший вплив на обробку больових сигналів має простагландин E2 (PGE2).

Уперше простагландини були виділені в 1935 р. шведським фізіологом Ульфом фон Ейлером із сім'яної рідини; власне термін «простагландин» походить від лат. *glandula prostatica* (передміхурова залоза). Пізніше виявилося, що простагландини присутні практично в усіх тканинах організму. У 1971 р. Джон Вейн встановив, що ацетилсаліцилова кислота є інгібітором синтезу простагландинів. За ці дослідження у 1982 р. він та шведські біохіміки Суне Бергстрем і Бенгт Самуельсон отримали Нобелівську премію з фізіології і медицини.

Біосинтез і фізіологія

PGE2 синтезується шляхом послідовної дії низки високо-специфічних ферментів. Спочатку фосфоліпази з мембранних фосфоліпідів вивільняють жирні кислоти, зокрема арахідонову кислоту. Остання швидко окислюється до відносно нестабільного метаболіту – PGG2, який трансформується в PGH2; ці два етапи каталізуються циклооксигеназами (ЦОГ). Є дві основні ізоформи ЦОГ: ЦОГ-1 конститутивно активна й присутня в більшості клітин організму, натомість конститутивна експресія ЦОГ-2 обмежується нирками і певними ділянками центральної нервової системи. Проте рівні ЦОГ-2 різко підвищуються в багатьох тканинах під впливом прозапальних і мітогенних стимулів.

PGE2 утворюється з PGH2 за участю трьох ізомераз: цитозольної PGE-синтази (сPGES) і двох мітосомальних PGE-синтаз – mPGES-1 та mPGES-2. З-поміж цих ферментів сPGES і mPGES-2 конститутивно експресуються в багатьох органах і тканинах, а mPGES-1, як і ЦОГ-2, активується у відповідь на різні запальні стимули. PGE2 має 4 підтипи рецепторів, які належать до великої родини сполучених із G-протеїном 7-спіральних рецепторів GPCR – серпентинів.

PGE2 та запалення

У першу фазу запальної відповіді PGE2 й інші протаноїди, зокрема PGI2, діють як вазодилатори і таким чином полегшують рух нейтрофілів, макрофагів і мастоцитів з кровотоку у вогнище запалення. На додаток до цього PGE2 стимулює периферичні чутливі нерви, підвищуючи больову відповідь, і діє на нейрони преоптичної ділянки гіпоталамуса, зумовлюючи пірогенний ефект.

Нещодавно було встановлено, що прозапальний ефект PGE2 також проявляється активацією клітин Th17 підтипу CD4+ Т-хелперів, які продукують інтерлейкін-17. Останній є потужним прозапальним медіатором, що посилює рух моноцитів і нейтрофілів у вогнище запалення. Крім того, PGE2 індукує продукцію інтерлейкіна-23 дендритними клітинами та підвищує експресію його рецепторів на наївних CD4+ Т-лімфоцитах.

На пізніх стадіях запального процесу PGE2 контролює низку механізмів, які забезпечують зменшення запалення і подальше відновлення тканин. Так, PGE2 безпосередньо інгібує синтез інтерлейкіна-2 та експресію його рецепторів на Т-лімфоцитах; пригнічує цитотоксичну активність натуральних кілерів і CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів; продукцію хемокіна CCL19 моноцитами; сприяє переключенню імунної відповіді з Th1 та Th2.

PGE2 та біль

Периферичні ноцицептори. На рисунку зображені механізми, за допомогою яких PGE2 спричиняє запальну гіпералгезію.

У запальних тканинах підвищені рівні ЦОГ-2 і, меншою мірою, ЦОГ-1 продукують PGH2 з арахідонової кислоти (вивільняється під дією фосфоліпази A2), після чого mPGES-1 на додаток до сPGES та mPGES-2 продукують PGE2 з PGH2. PGE2 стимулює рецептори EP₁ та EP₄, що призводить до активації протеїнкінази С (PKC) та протеїнкінази А (PKA) відповідно в периферичних ноцицепторах. За певних умов PGE2 також може індукувати активацію PKA із залученням рецепторів EP₂/EP₃ й активувати різноманітні молекули, як-от TRPV1 (капсаїциновий, або ванілоїдний, рецептор 1), пуринергічні рецептори P2X3, кальцієві канали Т-типу Ca_v3.2 і вольтаж-залежні натрієві канали, зокрема тетродоксин-резистентні канали Na_v1.8 та Na_v1.9, що призводить до запальної гіпералгезії. Під час пролонгованої гіпералгезії циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ), окрім PKA, також активує обмінний білок Ерас, що, своєю чергою, зумовлює активацію PKCε із залученням сигнального шляху Rap та підвищення рівня інших молекул, зокрема P2X3.

Центральні ноцицептори. Пронозицептивна роль рецепторів PGE2, передусім EP₁, у спинному мозку, ймовірно, є ще більшою, ніж у периферичних ноцицепторах. В експериментальних дослідженнях було встановлено, що відсутність EP₁-рецепторів унеможливило розвиток механічної алодинії та гіпералгезії у відповідь на інтратекальне введення PGE2. Активація сигнального шляху PGE2/EP₁ і подальша мобілізація цитозольного кальцію в рогах спинного мозку беруть участь у пізній фазі запального болю. Спинальні рецептори EP₂ полегшують висхідну передачу PGE2-індукованого больового сигналу від спинного мозку в ділянки головного мозку, в яких біль стає усвідомлюваним. Крім того, EP₂-опосередковане пригнічення гліцинових рецепторів GlyRα3 відіграє важливу роль у другій фазі гіпералгезії спинномозкового походження. EP₃-рецептори активуються при запальних і больових станах й обмежують пронозицептивні ефекти PGE2 у спинному мозку.

Нейропатичний біль. Є докази, що ЦОГ-2 і рецептори PGE2, зокрема EP₁ та EP₄, активуються в уражених нервах

й оточуючих тканинах через 2-4 тиж після часткового лігування сидничного нерва. При цьому застосування ЦОГ-неселективних НПЗП ефективно зменшує нейропатичний біль, зумовлений лігуванням. Найцікавіше, що підвищена експресія EP₁-рецепторів відзначається в пацієнтів з ураженням плечових нервових сплетінь, болючими невромами й авульсійними травмами дорсального корінцевого ганглія. Також нещодавно було встановлено, що спинномозковий PGE2, утворений mPGES-1, бере участь у підтриманні нейропатичного болю шляхом активації EP₁- та EP₂-рецепторів у центральних закінченнях первинних аферентних нейронів. Варто зазначити, що ранню алодинію нейропатичної природи спричиняють спинномозкові простагландини, утворені ЦОГ-1, а не ЦОГ-2. Таким чином, як у периферичних, так і в центральних нервових закінченнях ноцицепторів PGE2 відіграє важливу роль у підтриманні нейропатичного болю, що може пояснювати ефективність селективних EP₁-антагоністів, інгібіторів mPGES-1 та деяких ЦОГ-неселективних НПЗП у пацієнтів з нейропатичним болем.

Вісцеральний і головний біль. Рецептори PGE2, зокрема EP₁, експресуються не тільки в первинних аферентних нейронах, а й у слизовій оболонці гастроінтестинального та сечового тракту. В експериментальних дослідженнях із моделюванням гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) і циститу антагоністи EP₁-рецепторів ефективно зменшували гіпералгезію стравоходу й сечового міхура. EP₁-рецептори, крім модуляції гіпералгезії в периферичних ноцицепторах, також беруть участь у PGE2-індукованій вазодилатації артерій вилізієва кола. Відповідно, EP₄-антагоністи можуть бути корисними в лікуванні мігренозного головного болю, зумовленого церебральною вазодилатацією та сенситизацією трійчастих нервів унаслідок нейрогенного запалення.

Клінічні аспекти

Наявні дані щодо ролі PGE2 та його рецепторів при болю та запаленні стали підставою для розроблення селективних інгібіторів індуцибельної PGE2-синтази mPGES-1, а також селективних антагоністів специфічних підтипів рецепторів PGE2 – EP₁ та EP₄. Антагоністична дія щодо EP₄ має полегшувати запальний біль шляхом пригнічення дії периферичного PGE2, а знеболювальний ефект антагоністів EP₁-рецепторів може забезпечуватися за рахунок інгібування PGE2 переважно в спинному мозку. Крім того, антагоністи PGE2 є перспективними в лікуванні нейропатичного, вісцерального болю і мігрені. Утім, ці препарати поки перебувають на ранніх стадіях розроблення і недостатні для клінічного застосування.

На сьогодні найбільш вивченими антагоністами PGE2 є НПЗП, проте вони різняться за своєю здатністю пригнічувати продукцію цього простагландину. У дослідженні Van Hecken (2000) найвищу PGE2-інгібувальну активність демонстрував диклофенак – 93,9% на 6-й день лікування, що значно більше порівняно з плацебо (-2,4%), рофекоксибом (66,7%), мелоксикамом (77,5%), ібупрофеном (71,4%) і напроксеном (71,5%). За даними Duffy і співавт. (2003), у пацієнтів з гострим запаленням колінного суглоба диклофенак знижував рівень PGE2 у плазмі на 97% через 4 год після прийому.

У проспективному подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному в Японії, оцінювали ефекти диклофенаку в пацієнтів із симптомами ГЕРХ (Kondo et al., 2015). Було встановлено, що диклофенак полегшує печію шляхом зменшення надмірної продукції PGE2 у стравоході.

Потужний інгібувальний ефект диклофенаку щодо PGE2 може пояснювати його вищу знеболювальну активність порівняно з іншими НПЗП. Наприклад, метааналіз 74 рандомізованих контрольованих досліджень (58 556 пацієнтів з остеоартритом) показав, що диклофенак 150 мг/добу є більш ефективним порівняно з напроксеном, ібупрофеном, еторикоксибом і рофекоксибом (da Costa et al., 2016).

Як уже зазначалося, ранню нейропатичну алодинію зумовлює спинномозковий PGE2, який продукується ЦОГ-1. Завдяки збалансованому впливу на ЦОГ-2 і ЦОГ-1 диклофенак може зменшувати дію PGE2 не лише на периферичному, а й на центральному рівні. У дослідженні Ahmed і співавт. (2015) диклофенак ефективно полегшував нейропатичний біль, асоційований із постгерпетичною невралгією та комплексним регіонарним больовим синдромом.

Інгібування простагландинів вважають основним механізмом розвитку гастроінтестинальних побічних ефектів НПЗП. Попри те що диклофенак є потужним інгібітором PGE2, він має сприятливий профіль безпеки завдяки таким перевагам, як швидка елімінація з організму, відсутність системної кумуляції й ентєрогепатичної циркуляції.

Таким чином, PGE2 відіграє важливу роль у модуляції запалення і передачі больових сигналів на периферичному і центральному рівнях. Взаємодіючи з відповідними рецепторами, передусім з EP₁ та EP₄, PGE2 бере участь у патофізіології запального болю, гіпералгезії, алодинії, нейропатичного, вісцерального і мігренозного болю. Отже, PGE2 та його рецептори є перспективними терапевтичними мішенями при лікуванні больових синдромів різної етіології.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **Олексій Терещенко**

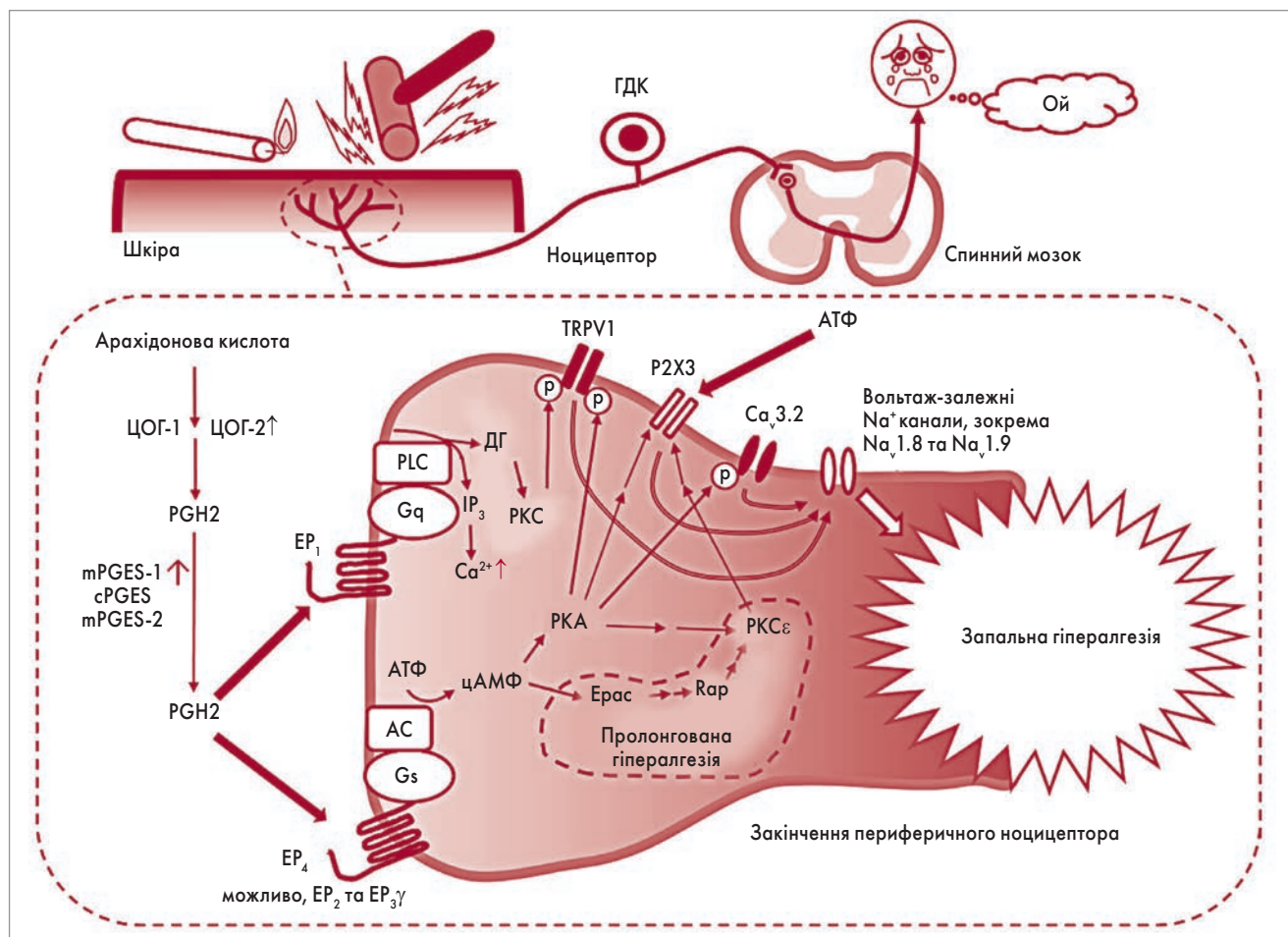


Рис. Периферичний PGE2 і розвиток запальної гіпералгезії

Диклоберл®

diclofenac sodium



93,9%*

„Золотий” стандарт
протизапальної терапії!¹



- Збалансований інгібітор ЦОГ^{2**}
- Більша ефективність, ніж у селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикама³
- Показує однакову переносимість в порівнянні з селективним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом⁴
- Не впливає на метаболізм хряща^{5**}
- Можливість індивідуального підбору дози⁶
- Наявність ін'єкційної форми, ретардних капсул та ректальних свічок⁶
- В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує менший ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)⁷

* інгібування простагландину E₂⁸

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.
Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.

Склад:
Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;
Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);
Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спонділіт, остеоартрит, включаючи спонділоартрит. Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканин. Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит (супозиторії 100, 50 мг). Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингиті, отиті (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75). Ниркова та біліарна колики, біль та набряк після травми і операцій (Диклоберл® N 75).

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗП). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивна виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди встановленої виразки або кровотечі). Гостра пептична виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгорання крові, порушення гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV). Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда.

¹ Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. Current Medical Research and Opinion. 2012 Jan; 28(1): 163-78.

² Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999, Pharmacology.

³ Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol 1998 Oct; 37(10): 1142.

⁴ Dreiser RL, Le Parc JM, Velicitat P and Lieu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. Inflamm. res. 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.

⁵ Blot L, Marcelis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. British Journal of Pharmacology (2000) 131, 1413-1421.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:
Представництво "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ" в Україні,
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Проктит (для форми Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг).

Спосіб застосування та дози. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу (Диклоберл® пігулки, супозиторії та ретард). Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми (таблетки, супозиторії). Препарат Диклоберл® N 75, розчин для ін'єкцій, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити таблетками або супозиторіями Диклоберл®. У тяжких випадках (наприклад коліки) дозову дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими дотримуються інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну сідницю). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл® (наприклад супозиторіями) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг для Диклоберлу N75 та 200 мг для Диклоберлу супозиторії. Для лікування первинної дисменореї сумарна добова доза для Диклоберлу супозиторії не має перевищувати 200 мг/добу.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотоку (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незначні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунку, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахливі сновидіння, безсоння.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 № 105). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.

Виробник Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінкер Берг 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.л. Біа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

⁶ Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® 50 таблетки від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 № 105).

⁷ Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolaria S, Guell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the Investigators of the Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut 2006; 55: 1731-1738.

⁸ A Van Hecken, JI Schwartz, M Depre, I De Lepeleire, A Dallo, W Tanaka, K Wynants, A Buntinx, J Arnout, PH Wong, DL Ebel, BJ Gertz and PJ De Schepper J. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. Clin. Pharmacol. 2000; 40: 1109

** Дослідження "in-vitro".



BERLIN-CHEMIE
MENARINI