

Л.В. Деримедвідь

Національний фармацевтичний  
університет, м. Харків

# НЕКИСЛОТНІ НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЗАСОБИ: У ФОКУСІ НАБУМЕТОН

## Резюме

В оглядовій статті розглянуто спектр властивостей нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), які відносяться до числа ефективних лікарських засобів для зменшення болю, запалення, лихоманки. Наведено їх класифікацію, показання та протипоказання. Увагу акцентовано на некислотному помірно специфічному інгібіторі ЦОГ-2 набуметоні. Зроблено висновок про переваги використання Сінметону (набуметон) при лікуванні запальних захворювань, особливо в пацієнтів групи кардіоваскулярного та гастроінтестинального ризику.

## Ключові слова

Некислотні нестероїдні протизапальні препарати, помірно специфічний, інгібітор ЦОГ-2, набуметон.

Однією з актуальних проблем фармакотерапії є лікування запальних станів. Запалення — неспецифічна реакція організму на дію пошкоджуючих агентів, що виробилась протягом еволюції та є комплексом тканинно-судинних змін. Мільйони пацієнтів в усьому світі мають запальні процеси різної етіології, патогенезу та клінічної виразності [5, 8].

Усе це диктує необхідність застосування для їхнього лікування протизапальних препаратів, і насамперед нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), які відносяться до числа ефективних лікарських засобів для зменшення болю, запалення, лихоманки й застосовуються тривало під час терапії больового синдрому, лихоманки, захворювань опорно-рухового апарату тощо. 82% лікарів загальної практики та 84% лікарів-ревматологів призначають НПЗП [7].

За статистикою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), майже 20% населення, серед яких 40% — особи похилого віку, щорічно застосовують НПЗП, і ця цифра постійно зростає [12, 21]. За частотою клінічного застосування НПЗП поступаються лише антибактеріальним лікарським засобам [14].

У 1971 р. група дослідників із Великобританії на чолі з J. Vane встановили основний механізм дії НПЗП, пов'язаний із гальмуванням активності циклооксигенази (ЦОГ). Це призводить до зменшення утворення простагландинів (ПГ), насамперед ПГ  $E_{2\alpha}$  й тромбоксану  $A_2$ , що, в підсумку, зменшує проникність судинної стінки для формених елементів крові та плазмових білків. У медичній літературі обговорюються додаткові механізми дії НПЗП, не пов'язані з пригніченням ЦОГ. НПЗП пригнічують активність перекисного окислення ліпідів, сприяють стабілізації мембран лізосом і гальмують агрегацію нейтрофілів, сприяють взаємодії

лейкоцитів з ендотелієм судин, пригнічують активацію чинника транскрипції NF- $\kappa$ B, що регулює синтез прозапальних медіаторів, тощо [4].

НПЗП збільшують поріг сприйнятливості больових рецепторів. Гіпотермічна дія зумовлена зниженням концентрації пірогенів у спинномозковій рідині та гіпоталамічній зоні, збільшенням тепловіддачі (вплив на теплопродукцію не виявляють) [11].

На сьогодні встановлено 2 форми ЦОГ (ЦОГ-1 та ЦОГ-2), щодо існування ЦОГ-3 в науковому середовищі ведуться дискусії.

ЦОГ-1 є конститутивним (природним) ферментом у багатьох тканинах, наприклад вона регулює синтез гомеостатичних і цитопротекторних простагландинів у слизовій шлунково-кишкового тракту, ендотелії, тромбоцитах і канальцях нирок.

ЦОГ-2 є фізіологічною для юкстагломерулярно-го апарату нирок, статевих залоз (регуляція овуляції), епіфіза, щитоподібної та підшлункової залоз.

Вельми важлива роль ЦОГ-2 для опорно-рухової системи. У клітинах кістки за допомогою ЦОГ-2 утворюються ПГЕ<sub>2</sub>. Він може як пригнічувати, так і стимулювати клітинну реплікацію остеобластів. Окрім того, під впливом ПГЕ<sub>2</sub> покращується ангіогенез. ЦОГ-2 бере участь у метаболізмі лінолевої та ліноленової кислот.

Водночас гіперпродукція ЦОГ-2 виникає під впливом бактеріальних токсинів, чинників росту, цитокінів, що каталізує синтез прозапальних простагландинів, які призводять до розвитку запалення, лихоманки та болю [13]. Експресія ЦОГ-2 на тлі запалення збільшується різко, інколи більше ніж у 50 разів [3].

До характерних особливостей ЦОГ-2 слід віднести й те, що її експресія, на відміну від ЦОГ-1, також пригнічується глюкокортикоїдами. Пригнічення ЦОГ-2 є одним із провідних механізмів

© Л.В. Деримедвідь

протизапальної активності НПЗП, а пригнічення ЦОГ-1 розглядається як складова розвитку побічних ефектів.

ЦОГ-3 є ферментом нервової системи й бере участь у процесах регуляції температури тіла, впливаючи на синтез простагландинів у центрі терморегуляції гіпоталамуса. Деякі дослідники вважають ЦОГ-3 ізоформою ЦОГ-1, називаючи її ЦОГ-1b або COX 1v [15].

Залежно від впливу на систему ЦОГ усі НПЗП класифікують на 5 класів [2, 6, 7]:

**1-й клас** — високоспецифічні щодо ЦОГ-1 (ацетилсаліцилова кислота в дозі <375 мг, М, індометацин, кетопрофен, піроксикам, суліндак);

**2-й клас** — помірно специфічні інгібітори ЦОГ-1, що пригнічують ЦОГ-2 і ЦОГ-1 *in vivo*, а *in vitro* ЦОГ-2 пригнічують сильніше у 2-10 разів, ніж ЦОГ-1 (диклофенак натрію, ібупрофен, напроксен);

**3-й клас** — рівноцінні інгібітори ЦОГ-1 і ЦОГ-2 (лорноксикам);

**4-й клас** — помірно специфічні інгібітори ЦОГ-2, що пригнічують ЦОГ-2 сильніше, ніж ЦОГ-1, у 10-100 разів *in vitro* і в 3-10 разів — *in vivo* (мелоксикам, набуметон, етодолак, німесулід);

**5-й клас** — високоселективні специфічні інгібітори ЦОГ-2, що інгібують ЦОГ-2 більше, ніж ЦОГ-1, у 100-1000 разів *in vitro* і в 10-100 разів — *in vivo* (целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, еторикоксиб).

Більшість НПЗП є похідними кислот (саліцилової, індолоцтової, фенілоцтової, пропіонової, антранілової тощо). Група некіслотних НПЗП досить невелика. До неї входять похідні сульфонаміду — німесулід, целекоксиб, рофекоксиб та алканон — набуметон.

Як відомо, неселективні інгібітори циклооксигенази, крім виразної протизапальної, жарознижувальної та анальгетичної дії, мають низку побічних реакцій [1-3, 5, 9, 17-19, 21-26].

Насамперед це стосується НПЗП-гастропатії [2, 9, 18, 21]. Остання зумовлена механізмом дії НПЗП, внаслідок чого пригнічується синтез ПГ, основними фізіологічними ефектами яких є стимуляція секреції захисних гідрокарбонатів та слизу, посилення місцевого кровообігу в слизовій оболонці, стимуляція регенерації клітин органів ШКТ [9, 18, 22, 28].

Крім того, слід враховувати й те, що неселективні НПЗП є похідними кислот, а це також сприяє розвитку таких ускладнень.

НПЗП-гастропатія виникає в перші 3 місяці застосування НПЗП і має тенденцію до рецидивів. За даними досліджень SCUR, OMNIUM та ASTRONAUT, частота рецидивування НПЗП-гастропатій становить 16-49% [16, 19, 20].

Вона проявляється ерозіями та виразками шлунка і дванадцятипалої кишки та має ризик розвитку перфорацій і кровотеч із відповідною клінічною симптоматикою (біль в епігастрії, нудота тощо). Досить часто бувають і так звані «німі

виразки», коли пацієнти не підозрюють про наявність у них цієї патології. Тому єдиним точним методом діагностики цих ускладнень є фіброгастроскопія.

Дані закордонних дослідників свідчать про те, що НПЗП-гастропатія виникає в 10-15% пацієнтів, які регулярно використовують НПЗП [18].

Усе це потребує необхідності використання препаратів «прикриття» з групи інгібіторів протонної помпи, H<sub>2</sub>-блокаторів і простагландинів для пацієнтів групи ризику (пацієнти похилого віку, пацієнти, що застосовують глюкокортикостероїди, антиагреганти, пацієнти з виразковою хворобою в анамнезі, гастритом, гастро-езофагальним рефлюксом тощо) [2, 19].

Досить цікавим є вплив НПЗП на регенеративні процеси. Ще в 1976 р. було описано негативний вплив індометацину на репаративні процеси при лікуванні закритого перелому в щурів. Також було встановлено, що ацетилсаліцилова кислота у високих дозах, ібупрофен, кеторолак, напроксен погіршують загоєння при переломах [16]. Також доведено й те, що неселективні НПЗП знижують синтез глікозаміногліканів (ГАГ), необхідних для регенерації хряща. Негативно на хрящ при остеоартрозі (ОА) впливають і похідні індол/інденоцтової кислоти (індометацин), хоча похідні пропіонової кислоти (ібупрофен, напроксен та ін.) також прискорюють рентгенологічне прогресування ОА (приблизно на 30%).

Слід пам'ятати й про те, що в разі пригнічення активності обох ізоформ ЦОГ метаболізм арахідонової кислоти може статись не через циклооксигеназний напрямок, а через 5-ліпооксигеназний із наступним підвищенням продукції лейкотрієнів [5]. Останні можуть стимулювати розвиток запалення, бронхообструкцію та інші ускладнення.

Також ці препарати можуть знижувати ефективність більшості антигіпертензивних препаратів: β-блокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиків (за винятком блокаторів Са-каналів) унаслідок впливу на ПГ нирок [12].

Гематотоксичність найбільше притаманна для піразолідинів і піразолонів [9].

Селективні НПЗП майже не спричиняють це ускладнення завдяки впливу на ЦОГ-2 [6, 23, 25].

Однак блокаторам ЦОГ притаманна кардіотоксичність [13, 25, 27]. Так, високий ризик розвитку інфаркту міокарда серед усіх НПЗП порівняно з плацебо характерний для рофекоксибу й люміракоксибу. Ібупрофен має найвищий ризик розвитку інсульту. Еторикоксиб, за даними досліджень, має найвищий ризик смерті внаслідок серцево-судинних захворювань [25]. Особливо гостро ризик кардіоваскулярних побічних ефектів стоїть для високоселективних блокаторів ЦОГ-2, зокрема коксибів. Одним із механізмів цієї побічної реакції є те, що блокатори ЦОГ-2 зменшують утворення простацикліну без впливу на синтез тромбоксану А<sub>2</sub>. Остан-

не посилює взаємодію тромбоцитів із судинною стінкою та сприяє розвитку тромбозів.

Досить важливими є питання гепатотоксичності. За даними американських дослідників, найбільш гепатотоксичним є суліндак. Також накопичено значну кількість інформації про гепатотоксичність диклофенаку натрію, німесулід, індометацину та деяких коксибів [1, 3].

Неселективні НПЗП можуть при тривалому використанні викликати порушення сну. Індометацин, відкладаючись у сітківці та рогівці, може призвести до розвитку ретино- і кератопатії, а ібупрофен — спричиняти неврит зорового нерва [8].

Нефротоксичність НПЗП проявляється інтерстиціальним нефритом та анальгетичною нефропатією. Патогенез розвитку цих ускладнень зумовлений значним зниженням вмісту ПГ у паренхімі нирок під впливом протизапальних засобів. Це, у свою чергу, спричиняє порушення швидкості клубочкової фільтрації та розвиток ниркової недостатності. Хоча ця побічна реакцію спостерігається значно рідше, ніж гастропатії, ймовірність її збільшується при застосуванні НПЗП у високих дозах, при супутній нирковій патології [5].

Таким чином, при виборі НПЗП слід враховувати усі ризики застосування.

Згідно з міжнародними рекомендаціями, у пацієнтів групи ризику щодо органів ШКТ безпечнішим є використання селективних інгібіторів ЦОГ-2. Блокатори ЦОГ-2 можна розділити на 2 класи — кислотні та некислотні. До некислотних НПЗП відносять німесулід, целекоксиб, рофекоксиб та набуметон. **На наш погляд, застосування некислотних блокаторів ЦОГ-2 має більшу перевагу, адже вони мають усі переваги інгібіторів ЦОГ-2 та не мають подразнюючої дії кислот на шлунково-кишковий тракт.**

Набуметон (Nabumetone) — помірно специфічний інгібітор ЦОГ-2. Завдяки цьому при застосуванні набуметону рідше, ніж при використанні інших НПЗП, виникають побічні ефекти, зумовлені пригніченням синтезу простагландинів у різних органах [10, 21]. Як і всі НПЗП, він чинить протизапальну, анальгетичну та жарознижувальну дію.

Після всмоктування з кишечника він потрапляє в печінку, де утворюється основний активний метаболіт — 6-метокси-2-нафтілацетинова кислота (6-MNA), яка значно перевершує за ступенем гальмування ЦОГ вихідну речовину. Таким чином, набуметон можна розглядати як проліки. Характерною особливістю набуметону є відсутність впливу на слизову оболонку шлунка. **Оскільки набуметон має слабкі лужні властивості, то він не змінює фармакокінетику антацидів, і навпаки, антациди, які містять алюміній, не мають значного впливу на біодоступність набуметону. Цим він відрізняється від інших кислотних НПЗП.**

У 2010 р. було проведено порівняльне дослідження безпеки використання набуметону і ме-

локсикаму в пацієнтів із гастроінтестинальними ризиками. Особливістю цього дослідження було те, що досліджувались пацієнти з непереносимістю НПЗП, які мали риніт і бронхіальну астму, та пацієнти зі шкірно-слизовими реакціями (кропивниця, набряк Квінке) і непереносимістю НПЗП. Установлено [26], що переносимість набуметону становить 94,3% у групі з НПЗП-непереносимістю.

За даними метааналізу 19 китайських досліджень ефективності НПЗП при ревматоїдному артриті побічні ефекти розподілялись так: напроксен — 29,2% (24,8-33,6%); німесулід — 20,2% (16,0-24,3%); диклофенак — 19,3% (11,9-26,7%); ібупрофен — 16,7% (14,7-18,8%); набуметон — 16,3% (12,5-20,0%) [25]. Таким чином, ці дослідження переконливо свідчать про безпеку набуметону порівняно з іншими НПЗП.

Крім того, **порівняно з неселективними НПЗП, набуметон не змінює синтез ГАГ, які беруть участь у регенерації хряща. Тож він є більш оптимальним препаратом для лікування остеоартрозу.**

Набуметон не рекомендований для призначення дітям, оскільки безпека та ефективність застосування його в дітей не досліджувались. Протипоказанням до застосування набуметону є підвищена чутливість до складових препарату та інших нестероїдних протизапальних засобів, період вагітності й годування груддю.

Оскільки набуметон у помірних дозах пригнічує ЦОГ-2, то порівняно з високоселективними інгібіторами він не має великого ризику кардіоваскулярних і нефротоксичних ускладнень. Набуметон знаходиться в «золотій середині» між негативними діями неселективних і високоселективних НПЗП.

В Україні препарат набуметон зареєстровано компанією Organosyn Life Sciences під назвою «Сінметон». Одна таблетка Сінметону містить набуметону 500 або 750 мг. Препарат використовують при лікуванні остеоартрозу, ревматоїдного артриту, ревматизму м'яких тканин, анкілозуючого спондиліту.

Дослідження, проведені у 2011 р. у Національному науковому центрі «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» АМН України з питань застосування Сінметону (набуметон) у хворих на остеоартроз і супутню патологію (артеріальна гіпертензія та аритмія), не виявили вірогідного збільшення показників артеріального тиску та порушень серцевого ритму [10].

В іншому дослідженні проводили порівняльне дослідження клінічної ефективності та переносимості набуметону, диклофенаку натрію та фенфібрату в комплексному застосуванні в пацієнтів з остеоартритом і дисліпідемією. Дослідниками встановлено, що, незважаючи на однакову клінічну ефективність набуметону та диклофенаку натрію в групі пацієнтів з ОА та дисліпідемією, в групі пацієнтів, які застосовували диклофенак

натрію, встановлено вищу частоту таких побічних реакцій, як гіпертензивний криз, набряки на нижніх кінцівках, підвищення рівня АлАТ і дискомфорт в епігастрії, порівняно з пацієнтами, що отримували набуметон [8]. Дослідження показало й те, що абсолютний ризик гіпертензивного кризу на тлі застосування набуметону був вірогідно нижчим, ніж на тлі диклофенаку натрію — 8,0% порівняно з 17,0%, відносний ризик — 1,11 [8].

Враховуючи помірну специфічність набуметону відносно ЦОГ-2, можна припустити й менший

негативний вплив препарату на нирковий кровообіг і систему остеогенезу [21].

Порівняно з неселективними блокаторами ЦОГ, Сінметон має меншу ймовірність бронхоспастичних ускладнень у хворих на бронхіальну астму [26].

Враховуючи наведене вище, можна зробити висновок про переваги використання Сінметону (набуметон) при лікуванні запальних захворювань, особливо в пацієнтів групи кардіоваскулярного та гастроінтестинального ризику.

### Список використаної літератури

1. Жолобова Е.С. Гепатотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых в детской ревматологии / Е.С. Жолобова, О.Ю. Конопелько, З.В. Гешева / Педиатрии. — 2009. — Том 88, № 5. — С. 155-160.
2. Зупанец І.А., Андреева Е.А. К характеристике гастротоксического действия нестероидных противовоспалительных средств — неселективных, селективных и специфических ингибиторов ЦОГ-2 (экспериментальное исследование) // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — № 2. — С. 39-43.
3. Каратеев А.Е., Насонова В.А. НПВП-ассоциированная гепатопатия: проблема нимесулида // Научно-практическая ревматология. — 2003. — № 4. — С. 87-91.
4. Козачок Н.Н., Селюк М.Н. Лидер XXI века в лечении болевого синдрома. // Український медичний часопис. — 2010. — № 3 (77). — С. 55-58.
5. Котова О.В. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов: соотношение эффективность/безопасность // Consilium medicum. — 2010. — № 1. — С. 79-82.
6. Лук'янчук В.Д., Русухіна Н.В., П'ятиця М.В. Сучасний погляд на фармакологію нестероїдних протизапальних препаратів (огляд літератури) // Укр. мед. альманах. — 2008. — № 33. — С. 208-211.
7. Лысенко Н.В. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов в терапевтической практике / Н.В. Лысенко, И.В. Солдатенко, А.Ю. Каргвеллишвили // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. — Харків: Видавництво ХНУ ім. В.Н. Каразіна. — 1964. — № 918: Серія: Медицина. Вип. 20. — 2010. — С. 114-125.
8. Муфазалова Н.А. Нестероидные противовоспалительные средства // International journal of experimental education. — 2015. — № 8. — С. 182-183.
9. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // Клиническая медицина. — 2000. — № 3. — С. 4-10 (часть 1); № 4. — С. 4-9 (часть 2).
10. Проценко Г.О., Іванова К.А. Досвід застосування сінметону (набуметону) в клінічній практиці // Травма. — 2011. — Т. 12, № 2.
11. Хитров Н.К., Струкова С.М. Воспаление / Руководство для врачей / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. Глава 3. Физиология и биохимия воспаления. — М.: Медицина, 1995. — С. 640.
12. Цурко В.В., Шавловская О.А., Фокина Н.М. НПВП — что изменилось за последние 10 лет? // Російський медичний журнал. — 2014. — № 27. — С. 1980.
13. Baigent C., Patrono C. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease // Arthritis Rheum. — 2003. — № 48. — P. 12-20.
14. Brune K. Safety of anti-inflammatory treatment — new ways of thinking // Rheumatology (Oxford). — 2004. — Vol. 43 (Suppl. 1). — P. 16-20.
15. Chandrasekharan N.V., Dai H., Roos K.L., Evanson N.K., Tomsik J., Elton T.S., Simmons D.L. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. — // PNAS. — 2002, Oct. 15. — Vol. 99 (21). — P. 13926-31.
16. Cuhan G.C., Willett W.C., Rosner B. et al. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in young women // Arch. Intern. Med. — 2002. — Vol. 162. — P. 2204-2208.
17. Ekstrom P., Carling L., Wetterhus S. et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. A Nordic multicentre study // Scand. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 31. — P. 753-58.
18. Fries J., Kristen N., Bennet M. et al. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 2004. — Vol. 50. — P. 2433-40.
19. Graham D., Agrawal N., Campbell D. et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Arch. Intern. Med. — 2002. — Vol. 162. — P. 169-75.
20. Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepanski L. et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 727-34.
21. Long I. Effect of nabumetone on the renal function in conscious and Effect of nabumetone on the renal function in conscious and anesthetized rats anesthetized rats / I. Long, G.J. Rao, H.J. Singh // Indian. J. Pharmacol. — 2004. — Vol. 36, Issue 6. — P. 363-368.
22. McNamara D. Gastroesophageal reflux disease and ulcer disease in Europe: NSAID-related gastroduodenal pathology. The Burden of Gastrointestinal Diseases in Europe. — 2004. — P. 31-6.
23. Pincus T., Koch G., Lei H. et al. Patient preference for placebo, acetaminophen (paracetamol) or celecoxib efficacy studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2004. — Vol. 63. — P. 931-40.
24. Singh G., Fort J., Goldstein J. et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study // Am. J. Med. — 2006. — Vol. 119. — P. 255-66.
25. Shi W., Wang Y.M., Cheng N.N., Chen B.Y., Li D. Meta-analysis on the effect and adverse reaction on patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. — 2003 Nov. — Vol. 24 (11). — P. 1044-48.
26. Tolerability to nabumetone and meloxicam in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance / A. Prieto, M. de Barrio, E. Martín, M. Fernández-Bohórquez, F.J. de Castro, F.J. Ruiz, T. Herrero, P. Tornero, M. Rubio // J. Allergy Clin. Immunol. — 2007 Apr. — Vol. 119 (4). — P. 960-64.
27. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis // BMJ. — 2011 Jan. — Vol. 342. — P. 7086.
28. Yeomans N.D., Tulassay Z., Juhasz L. et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 719-26.

Надійшла до редакції 31.10.2016