

Опыт применения набуметона у онкогинекологических больных

С.М. Карташов, Е.М. Олешко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Цель исследования: изучение действия набуметона у онкогинекологических больных в послеоперационный период.

Материалы и методы. Обследовано 98 пациенток 40–78 лет, которые были распределены на две группы: основная группа – 58 пациенток, из которых 37 – больные раком эндометрия I–III ст. и 21 – раком яичников II–IV ст. (FIGO); группа сравнения – 40 больных (17 и 23 пациентки соответственно). Всем больным было проведено хирургическое лечение. В послеоперационный период применяли НПВП – набуметон. До операции и на 10-е сутки послеоперационного периода изучены такие показатели: клинический анализ крови, ФНО- α , церулоплазмин, диеновые конъюгаты (ДК), малоновый диальдегид (МДА), антиоксидантная активность (АОА). Содержание ФНО- α в сыворотке крови определяли радиоиммунологическим, а ДК, МДА, АОА – биохимическим методом.

Результаты. Установлено: содержание лейкоцитарной формулы до начала лечения в сравниваемых группах не выявило достоверных отличий. После хирургического вмешательства в обеих группах отмечалось увеличение абсолютных показателей всех фракций лейкоцитов. Уровень церулоплазмينا у больных группы сравнения в послеоперационный период достоверно повысился, а в основной группе показатели церулоплазмينا существенно не отличались. Уровень ФНО- α в до- и послеоперационный период в сравниваемых группах не различался. На 10-е сутки послеоперационного периода достоверно он возрос в группе сравнения, а при применении набуметона в послеоперационный период уровень ФНО- α не повышался. Исходные показатели, характеризующие процессы ПОЛ и АОА, в обеих группах не имели существенных отличий. Оценивая динамику показателей до и после операции, отмечено, что у больных в крови уровень ДК как в основной, так и в группе сравнения увеличился. Применение набуметона привело к незначительному росту ДК. Содержание МДА в послеоперационный период увеличилось в обеих группах, однако достоверно в сравнении с показателями до хирургического вмешательства. В группе сравнения после проведенного лечения антиоксидантная защита была достоверно снижена. В основной группе применение набуметона способствовало меньшему снижению АОА. Использование набуметона позволило отказаться от наркотических анальгетиков в более ранние сроки послеоперационного периода.

Заключение. Использование в послеоперационный период набуметона позволяет уменьшить болевой синдром, количество воспалительных осложнений; способствует нормализации процессов ПОЛ, препятствует угнетению антиоксидантной системы, что способствует снижению эндогенной интоксикации и улучшает результаты лечения онкогинекологических больных.

Ключевые слова: набуметон, онкогинекологические больные, противовоспалительное действие, фактор некроза опухоли, церулоплазмин, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, антиоксидантная активность.

Анализ медицинской литературы свидетельствует о значительном числе гинекологической и экстрагенитальной патологии, при которой абдоминальная и тазовая боль является ведущим симптомом, в том числе и у онкогинекологических больных. Боль – одно из самых первых и древних ощущений, испытываемых человеком. Отношение к боли противоречиво. С одной стороны, это защитная реакция организма человека на повреждающий агент, с другой – мучение, отравляющее сознание и приносящее физическое страдание, которому человек всецело подчинен [1–3].

Особое место занимает проблема хронической боли, послеоперационного болевого синдрома у онкогинекологических пациентов, а также послеоперационные воспалительные осложнения [3].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко применяют в терапии состояний, сопровождающихся воспалением и болевым синдромом. Хотя на сегодня известно уже около ста НПВП различных классов, поиск новых препаратов этой группы продолжается. Это связано с потребностью в препаратах, имеющих как оптимальное соотношение обезболивающего и противовоспалительного действия, так и высокую степень безопасности. НПВП занимают одно из первых мест по частоте клинического использования. Это объясняется их воздействием на боль, воспаление и повышенную температуру тела, то есть симптомы, сопровождающие многие онкогинекологические заболевания [4, 5]. Одним из таких действующих НПВП является препарат набуметон, который оказывает выраженное противовоспалительное, анальгетическое и антипиретическое действие, а также имеет лучший профиль гастроинтестинальной переносимости и меньшую метаболическую нагрузку на организм за счет возможности использования более низких терапевтических доз.

В основе анальгетического и противовоспалительного действия набуметона лежит подавление активности фермента ЦОГ-2 (индукция активности этого фермента осуществляется под воздействием липосахаридов, провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ)-1, фактора роста, фактора некроза опухоли (ФНО- α); а угнетение – с помощью ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-13, глюкокортикоидов). За счет влияния на активность фермента циклооксигеназы набуметон замедляет метаболизм арахидоновой кислоты и снижает продукцию простагландинов.

После всасывания из кишечника набуметон попадает в печень, где образуется основной активный метаболит – 6-метокси-2-нафтилуксусная кислота (6-MNA), значительно превосходящий по антициклооксигеназной активности исходное вещество. Таким образом, набуметон можно рассматривать как пролекарство. Данный НПВП широко применяется в онкогинекологии, травматологии, неврологии, отоларингологии и др. Препарат хорошо переносится пациентами, что доказано в исследованиях [6, 7].

Исследования показывают низкий уровень гастроэнтерологических осложнений. Это объясняется тем, что набуметон не имеет кислых химических свойств и угнетает пре-

Абсолютное и относительное содержание лейкоцитов, уровень церулоплазмينا и ФНО- α , в крови у больных с онкогинекологическими опухолями в зависимости от использования набуметона в послеоперационный период

Лейкоцитарная формула	Группа сравнения				Основная группа			
	До лечения (1)		На 10-й день после операции (2)		До лечения (3)		На 10-й день после операции (4)	
	Абс. число, $\times 10^9/\text{л}$	%	Абс. число, $\times 10^9/\text{л}$	%	Абс. число, $\times 10^9/\text{л}$	%	Абс. число, $\times 10^9/\text{л}$	%
Лейкоциты	6,6 \pm 1,8	100,0	9,2 \pm 1,2	100,0	5,4 \pm 0,4	100,0	7,8 \pm 0,3	100,0
Нейтрофильные гранулоциты палочкоядерные	0,12 \pm 0,04	1,9 \pm 0,71	0,22 \pm 0,03	2,4 \pm 0,8	0,14 \pm 0,01	2,5 \pm 0,22	0,22 \pm 0,02	2,7 \pm 0,25
Нейтрофильные гранулоциты сегментоядерные	4,11 \pm 1,90	62,2 \pm 18,9	5,9 \pm 0,90	63,5 \pm 18,7	3,82 \pm 0,4	70,7 \pm 6,3	5,54 \pm 0,14	70,8 \pm 6,7
Эозинофилы	0,14 \pm 0,05	2,1 \pm 0,74	0,30 \pm 0,03	3,1 \pm 1,12	0,16 \pm 0,02	3,0 \pm 0,27	0,34 \pm 0,02	4,2 \pm 0,41
Базофильные гранулоциты	0,04 \pm 0,02	0,6 \pm 0,22	0,05 \pm 0,01	0,7 \pm 0,24	0,04 \pm 0,01	0,8 \pm 0,06	0,08 \pm 0,01	1,0 \pm 0,11
Моноциты	0,52 \pm 0,19	7,9 \pm 2,21	0,68 \pm 0,08	7,9 \pm 2,3	0,24 \pm 0,02	4,5 \pm 0,47	0,39 \pm 0,01	5,1 \pm 0,50
Лимфоциты	1,67 \pm 0,83	25,3 \pm 8,36	2,10 \pm 0,23	22,4 \pm 7,2	1,0 \pm 0,12	18,5 \pm 2,0	1,25 \pm 0,06	16,2 \pm 1,50
Церулоплазмин	0,31 \pm 0,03		0,40 \pm 0,04 ^{*1}		0,32 \pm 0,03		0,35 \pm 0,03	
ФНО- α , пкг /мл	13,1 \pm 1,2		19,2 \pm 1,8 ^{*1}		12,2 \pm 1,1		13,7 \pm 1,2 ^{*2}	

Примечание. * – p 0,05 – различие статистически достоверно.

имущественно ЦОГ-2, а не ЦОГ-1. Набуметон влияет на агрегацию тромбоцитов, но не влияет на время кровотечения в клинических исследованиях. Кроме того, в нескольких исследованиях установлено, что препарат практически не влияет на функцию почек [8].

Цель исследования: действия набуметона у онкогинекологических больных в послеоперационный период.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 98 пациенток в возрасте от 40 до 78 лет, которые находились на стационарном лечении в отделении онкологической гинекологии Харьковского областного клинического онкологического центра в период с 2015 по 2016 год. Все больные были распределены на две группы: основная группа – 58 пациенток, из которых 37 – больные раком эндометрия I–III ст. и 21 – раком яичников II–IV ст. (FIGO), средний возраст составил 61,7 года; группа сравнения – 40 больных (17 и 23 пациентки соответственно), средний возраст – 62,2 года.

На первом этапе комбинированной и комплексной терапии всем больным было проведено радикальное хирургическое лечение. В послеоперационный период в основной группе применяли НПВП – набуметон. До операции и на 10-е сутки послеоперационного периода у больных были изучены следующие показатели: клинический анализ крови (лейкоцитарная формула), ФНО- α , церулоплазмин, диеновые конъюгаты (ДК), малоновый диальдегид (МДА), антиоксидантная активность (АОА).

Исследование содержания ФНО- α в сыворотке крови проводили радиоиммунологическим методом с использованием набора реагентов ProCon TNF. Уровни ДК и МДА определяли с помощью биохимического метода, а общую АОА – биохимическим методом с использованием спектрофотометрии.

Результаты проведенного исследования обработаны общепринятыми методами статистики с помощью критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования установили, что в содержании лейкоцитарной формулы до начала лечения в сравниваемых

группах больных не выявлено достоверных отличий как в абсолютных, так и в относительных показателях. Это указывает на сопоставимость обеих групп пациенток (табл. 1).

После проведения хирургического вмешательства в обеих группах отмечается увеличение абсолютных показателей практически всех фракций лейкоцитов. Однако это увеличение имело выраженную тенденцию в связи с отсутствием статистически достоверных различий в показателях.

Уровень церулоплазмينا как показателя острой фазы воспаления у больных группы сравнения в послеоперационный период достоверно повысился.

В то же время в основной группе показатели церулоплазмينا существенно не отличались, что можно объяснить применением набуметона.

Таким образом, использование набуметона в послеоперационный период у больных не привело к достоверным изменениям уровня содержания лейкоцитов и их фракций не только по отношению к группе сравнения, но и исходным показателям. Полученные данные указывают на то, что используемые сегодня стандартные схемы терапии у абсолютного большинства больных позволяют добиться существенных успехов в лечении и не приводят к возникновению послеоперационных инфекционно-воспалительных изменений. В то же время уровень в крови церулоплазмينا указывает на то, что не все показатели, характеризующие течение воспалительных процессов, не выходят за рамки нарушения гомеостаза. Так, уровень церулоплазмينا как показателя острой фазы воспаления после хирургического лечения к 10-м суткам послеоперационного периода нормализовался только у больных основной группы, что обусловлено, с нашей точки зрения, применением набуметона.

Анализируя уровень ФНО- α , было выявлено, что в до- и послеоперационный периоды в сравниваемых группах данные показатели не различались. На 10-е сутки послеоперационного периода уровень цитокина достоверно возрос в группе сравнения. При применении набуметона в послеоперационный период уровень ФНО- α практически не повышался.

Как известно, активация свободнорадикального окисления и снижение общей АОА признается одним из механизмов повреждающего воздействия на клетку. Причем актива-

Содержание диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и антиоксидантная активность в сыворотке крови больных с онкогинекологическими опухолями в зависимости от использования набуметона в послеоперационный период

Исследуемые показатели	Группа сравнения		Основная группа	
	До лечения	На 10-й день после операции	До лечения	На 10-й день после операции
Диеновые конъюгаты, нмоль/мл	1,46±0,10	1,85±0,12*	1,51±0,12	1,70±0,14
Малоновый диальдегид, нмоль/мг	3,86±0,22	4,67±0,32	4,03±0,23	4,39±0,32
Антиоксидантная активность, %	46,3±3,0	37,7±2,8**	44,5±3,3	42,1±3,2

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – различие статистически достоверно.

ция перекисного окисления липидов (ПОЛ) является специфическим процессом и происходит в результате воздействия различных факторов, в частности воспалительных изменений. В этой связи были изучены показатели ПОЛ и АОА в крови больных групп исследования (табл. 2).

Как видно из приведенных в табл. 2 данных, исходные показатели, характеризующие процессы ПОЛ и АОА, в обеих группах не имели существенных отличий. Оценивая динамику показателей до и после операции, отмечено, что у больных в крови уровень ДК как в основной, так и в группе сравнения повысился. Причем показатели группы сравнения имели достоверное отличие. В то же время применение набуметона привело к тому, что уровень ДК повысился незначительно.

Содержание в крови МДА, так же, как и ДК, в послеоперационный период повысилось в обеих группах. Однако, в отличие от уровня ДК, содержание МДА увеличилось недостоверно в сравнении с показателями до хирургического вмешательства. Следует отметить, что показатели группы сравнения имели более четкую тенденцию к увеличению в сравнении с показателями группы больных, получавших набуметон.

Анализируя показатель суммарной АОА, установлено, что в группе сравнения после проведенного лечения антиоксидантная защита была достоверно снижена. В основной группе больных применение набуметона способствовало меньшему снижению АОА.

Полученные данные свидетельствуют, что использование в послеоперационный период у больных с онкогинекологическими опухолями набуметона приводит к снижению процесса липопериокисления, уровня цитокинов и практически не угнетает антиоксидантную систему. Эти данные позволяют предположить, что набуметон оказывает опосредованное действие на процессы ПОЛ и комплексное противовоспалительное действие. Набуметон, нормализуя процессы ПОЛ, усиливает АОА.

Помимо лабораторных методов исследования, нами были оценены и клинические параметры. В частности, мы провели сравнительный анализ частоты возникновения воспалительных осложнений. Установлено, что наиболее частым воспалительным осложнением было возникновение перикюльтита, которое диагностировано у 3 (7,5%) больных группы сравнения и у 1 (1,7%) больной основной группы.

Использование набуметона позволило отказаться от наркотических анальгетиков со 2-х суток послеоперационного периода у 87,9% больных. В основной группе пациентки получали наркотические анальгетики в течение 3 сут, а 7,5% больных – до 6 сут.

ВЫВОДЫ

1. Использование в послеоперационный период НПВП набуметона в комбинации со стандартными схемами антибактериальной терапии позволяет повысить ее эффективность и уменьшить количество воспалительных осложнений.

2. Применение набуметона способствует нормализации процессов ПОЛ, препятствует угнетению антиоксидантной системы, что способствует снижению эндогенной интоксикации и улучшает результаты лечения онкогинекологических больных.

3. Набуметон оказывает выраженный анальгезирующий эффект, что позволяет снижать дозу наркотических анальгетиков у больных со злокачественными опухолями женской репродуктивной системы в послеоперационный период.

Досвід застосування набуметону в онкогинекологічних хворих С.М. Карташов, К.М. Олешко

Мета дослідження: вивчення дії набуметону в онкогинекологічних хворих у післяопераційний період.

Матеріали та методи. Обстежено 98 пацієнток 40–78 років, яких було розподілено на дві групи: основна група – 58 пацієнток, з яких 37 – хворі на рак ендометрія I–III ст. і 21 – на рак яєчників II–IV ст. (FIGO); група порівняння – 40 хворих (17 і 23 пацієнтки відповідно). Усім хворим було проведено хірургічне лікування. У післяопераційний період застосовували НПЗП – набуметон. До операції і на 10-у добу післяопераційного періоду вивчені такі показники: клінічний аналіз крові, ФНП-α, церулоплазмін, дієнові кон'югати (ДК), малоновий діальдегід (МДА), антиоксидантна активність (АОА). Уміст ФНО-α у сироватці крові проводили радіоімунологічним, а ДК, МДА, АОА – біохімічним методом.

Результати. Установлено: вміст лейкоцитарної формули до початку лікування у порівнюваних групах не виявив вірогідних відмінностей. Після хірургічного втручання в обох групах відзначали збільшення абсолютних показників усіх фракцій лейкоцитів. Рівень церулоплазміну у хворих групи порівняння у післяопераційний період достовірно підвищився, а в основній групі показники церулоплазміну істотно не відрізнялися. Рівень ФНП-α у до- і післяопераційний періоди у порівнюваних групах не відрізнявся. На 10-у добу післяопераційного періоду він вірогідно зростав у групі порівняння, а при застосуванні набуметону у післяопераційний період рівень ФНО-α не підвищувався. Вихідні показники, що характеризують процеси ПОЛ та АОА, в обох групах не мали суттєвих відмінностей. Оцінюючи динаміку показників до і після операції, відзначено, що у хворих у крові рівень ДК як в основній, так і в групі порівняння зріс. Застосування набуметону привело до незначного зростання ДК. Уміст МДА у післяопераційний період збільшився в обох групах, однак недостоєрно у порівнянні з показниками до хірургічного втручання. У групі порівняння після проведенного лікування антиоксидантний захист був вірогідно знижений. В основній групі застосування набуметону сприяло меншому зниженню АОА. Використання набуметону дозволило відмовитися від наркотичних анальгетиків у більш ранні терміни післяопераційного періоду.

Заключення. Використання у післяопераційний період набуметону дозволяє зменшити больовий синдром, кількість запальних ускладнень; сприяє нормалізації процесів ПОЛ, перешкоджає пригніченню антиоксидантної системи, що знижує ендогенну інтоксикацію і покращує результати лікування онкогинекологічних хворих.

Ключові слова: набуметон, онкогинекологічні хворі, протизапальна дія, фактор некрозу пухлини, церулоплазмін, дієнові кон'югати, малоновий діальдегід, антиоксидантна активність.

СИНМЕТОН

НАБУМЕТОН 500 мг, 750 мг

*Свобода от боли
и воспаления!*



Некислотный НПВС*
Длительный курс терапии*
Селективный ингибитор ЦОГ2*

Показания:

- Анкилозирующий спондилит
- Хронический остеоартрит
- Ревматоидный артрит
- Ревматизм мягких тканей
- Острый остеоартрит



* Инструкция по применению препарата Синметон

ООО «Органосин ЛТД», г. Киев, ул. Сикорского 8, Украина, тел. / Факс, +38 044 456 99 33, официальный сайт www.organosyn.com.ua, PC № UA / 10667/01/01 UA / 10667/01/02. Приказ МЗ: №268 от 08.05.2015

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ СЕРЕД МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ,

СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ ТА ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАВАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ

 **Organosyn**

Experience of the usage of nabumetone in oncogynecologic patients

S.M. Kartashov, E.M. Oleshko

Objective: to study the effect of nabumetone in oncogynecologic patients in the postoperative period.

Materials and methods. There were examined 98 patients of 40-78 years old, who were divided into two groups: the main group - 58 patients, of which 37 - patients with endometrial cancer I-III and 21 - with ovarian cancer of II-IV stage (FIGO); The comparison group included 40 patients (17 and 23 patients respectively). All patients underwent surgical treatment. In the postoperative period, were used NSAIDs - nabumetone. Before the operation and on the 10th day of the postoperative period, the following parameters were studied: a clinical blood test, TNF- α , ceruloplasmin, diene conjugates (DC), malonic dialdehyde (MDA), antioxidant activity (AOA). The content of TNF- α , in the blood serum was determined by radioimmunological, and DC, MDA, AOA by biochemical method.

Results. Established: the content of the leukocyte formula before the start of treatment in the compared groups did not reveal any significant differences. After surgical intervention, both groups showed an increase in the absolute values of all leukocyte fractions. The level of ceruloplasmin in the patients of the comparison group increased significantly in the postoperative period, and in the main group the parameters of ceruloplasmin did not differ significantly. The level of

TNF- α in the pre- and postoperative period in the compared groups did not differ. On the 10th day of the postoperative period, it significantly increased in the comparison group, and when nabumetone was used during the postoperative period, the level of TNF- α did not increase. The initial indicators characterizing the processes of LPO and AOA in both groups did not differ significantly. Assessing the dynamics of indicators before and after the operation, it was noted that in patients in the blood, the level of DC in both the baseline and in the comparison group increased. The use of nabumethon led to a slight increase in DC. The maintenance MDA in the postoperative period has increased in both groups, however it is unreliable in comparison with parameters before surgical intervention. In the comparison group, after the treatment, the antioxidant defense was reliably reduced. In the main group, the use of nabumetone contributed to a smaller decrease in AOA. The use of nabumetone allowed abandoning of narcotic analgesics in earlier periods of the postoperative period.

Conclusion. Use of nabumetone in the postoperative period allows to reduce the pain syndrome, the number of inflammatory complications; contributes to the normalization of LPO processes, inhibits the inhibition of the antioxidant system, which contributes to the reduction of endogenous intoxication and improves the results of treatment of oncogynecologic patients.

Key words: nabumetone, oncogynecologic patients, anti-inflammatory action, tumor necrosis factor, ceruloplasmin, diene conjugates, malonaldehyde, antioxidant activity.

Сведения об авторах

Карташов Сергей Михайлович – Кафедра онкогинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58; тел.: (099) 678-38-90. E-mail: ksm-63@mail.ru

Олешко Екатерина Михайловна – Кафедра онкогинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58; тел.: (050) 709-20-20. E-mail: katerina_doc@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Осипова Н.А. Новые тенденции в тактике фармакотерапии хронической раковой боли / Н.А. Осипова // *Боль*. – 2006. – № 2 (11). – С. 38–44.
- Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Боль: физиологические и патофизиологические аспекты. В Кн.: Актуальные проблемы патофизиологии (избранные лекции) / Под ред. Б.Б. Мороза. – М.: Медицина, 2001. – С. 354–389.
- Осипова Н.А., Абузарова Г.Р. Нейропатическая боль в онкологии: современная фармакотерапия. – М., 2006. – 22 с.
- Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в медицине в начале 21 века / Е.Л. Насонов // *Русский медицинский журнал*. – 2003. – № 11 (7). – С. 375–378.
- Нестероидные противовоспалительные средства: методическое пособие / под ред. Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов. – Смоленск, 2006.
- Hypersensitivity to nabumetone: cross reactivity with naproxen / P.R. Perez-Ezquerria, L. Sanchez-Morillas, J.J. Laguna Martinez [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013 Jul; 111 (1):74–5.
- A diclofenac suppository-nabumetone combination therapy for arthritic pain relief and a monitoring method for the diclofenac binding capacity of HSA site II in rheumatoid arthritis / N. Setoguchi, N. Takamura, K. Fujita [et al.] // *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 2013 Mar; 34 (2):125–36.
- Nabumetone use and risk of acute pancreatitis in a case-control study / S.C. Hung, K.F. Liao, H.C. Hung [et al.] // *Pancreatology*. 2016 May-Jun; 16 (3):353–7.

Статья поступила в редакцию 20.04.17