

НЕКИСЛОТНІ НПЗП. В ФОКУСІ – НАБУМЕТОН.

Деримедвідь Л.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків
Кафедра фармакології, Національний фармацевтичний університет, м.
Харків

derimedved67@gmail.com

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

Все це диктує необхідність застосування для їх лікування протизапальними препаратами, і насамперед, нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), які відносяться до числа ефективних лікарських засобів для зменшення болю, запалення, лихоманки і застосовується тривало при терапії больового синдрому, лихоманки, захворювань опорно-рухового апарату та ін. 82% лікарів загальної практики і 84% лікарів-ревматологів призначають НПЗП [7].

За статистикою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) майже 20% населення, серед них 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 році група дослідників з Великобританії на чолі з J. Vane встановили основний механізм дії НПЗП, пов'язаний гальмуванням активності циклооксигенази (ЦОГ). Це призводить до зменшення утворення простагландинів (ПГ) насамперед ПГ E₂α й тромбоксану A₂, що, в кінцевому випадку, зменшує проникність судинної стінки для формених елементів крові та плазмових білків. В медичній літературі обговорюються і 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 фактора транскрипції NF-κB, що регулює синтез прозапальних медіаторів та ін. [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 (ЦОГ1 та ЦОГ2), щодо існування ЦОГ3 – то в науковому середовищі ще ведуться дискусії.

ЦОГ-1 є конститутивним (природним) ферментом в багатьох тканинах, наприклад вона регулює синтез гомеостатичних і цитопротекторних

простагландинів в слизовій шлунково-кишкового тракту, ендотелії, тромбоцитах і каналцях нирок.

ЦОГ-2 є фізіологічної для юкстагломерулярного апарату нирок, статевих залоз (регуляція овуляції), епіфізу, щитоподібної та підшлункової залоз.

Вельми важлива роль ЦОГ-2 для опорно-рухової системи. В клітинах кістки за допомогою ЦОГ-2 утворюються ПГЕ₂. Він може як пригнічувати, так і стимулювати клітинну реплікацію остеобластів. Крім того під впливом ПГЕ₂ покращується ангіогенез. ЦОГ-2 приймає участь у метаболізмі лінолевої та ліноленової кислот.

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

До характерних особливостей ЦОГ-2 слід віднести те, що її експресія, на відміну від ЦОГ-1, також пригнічується глюкокортикоїдами. Пригнічення ЦОГ-2 є одним із провідних механізмів протизапальної активності НПЗП, а пригнічення ЦОГ-1 розглядається як складова розвитку побічних ефектів.

ЦОГ-3 є ферментом нервової системи і бере участь в процесах регуляції температури тіла, впливаючи на синтез простагландинів у центрі терморегуляції гіпоталамуса. Деякі дослідники вважають ЦОГ3 ізоформою ЦОГ-1, називаючи її ЦОГ-1b чи COX 1v [15].

В залежності 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 - помірноспецифічні інгібітори ЦОГ1, що пригнічують ЦОГ-2 і ЦОГ-1 *in vivo*, а *in vitro* ЦОГ-2 пригнічують сильніше в 2-10 разів, ніж ЦОГ-1 (диклофенак натрію, ібупрофен, напроксен);

3-й клас – рівноцінні інгібітори ЦОГ1 та ЦОГ-2 (лорноксикам)

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

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

Більшість НПЗП є похідними кислот (саліцилової, індолоцетової, фенілоцетової, пропіонової, антранілової та ін.). Група некіслотних НПЗП досить невелика. До неї входять похідні сульфонаміда – німесулід, целекоксиб, рофекоксиб та алканон – набуметон.

Як відомо, неселективні інгібітори циклооксигенази (ЦОГ) окрім виразної протизапальної, жарознижувальної та аналгетичної дії, мають низку побічних реакцій [1-3, 5, 9, 17-19, 21-26].

Насамперед це стосується НПЗП - гастропатії [2, 9, 18, 21]. Остання обумовлена механізмом дії НПЗП, внаслідок якої є пригнічення синтезу 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 і те, що неселективні НПЗП є похідними кислот, що також сприяє розвитку даних 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 склала 16- 49% [16, 19,20]

Вона проявляється ерозіями та виразками шлунку та 12-палої кишки та має ризик розвитку перфорацій та кровотеч з відповідною клінічною симптоматикою (біль в епігастрії, нудота та ін.). Досить часто бувають і так звані «німі виразки», і пацієнти не знають про наявність у них цієї патології. Тому єдиним точним методом діагностики цих ускладнень є фіброгастроскопія.

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

Все це потребує необхідності використання препаратів «прикриття» з групи інгібіторів протонної помпи, H₂-блокаторів та протагландинів для пацієнтів групи ризику (пацієнти похилого віку, пацієнти, що застосовують глюкокортикостероїди, антиагреганти, пацієнти з виразкової хворобою в анамнезі, гастритом, гастро-езофагальним рефлюксом та ін.) [2, 19].

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

Також слід пам'ятати і про те, що при пригніченні активності обох ізоформ ЦОГ, метаболізм арахідонової кислоти може піти, не через циклооксигеназний шлях, а через 5-ліпооксигеназний шлях з наступним підвищенням продукції лейкотрієнів [5]. Останні можуть стимулювати розвиток запалення, бронхообструкцію та ін. ускладнення.

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

Гематотоксичність найбільш притаманна для піразолідинів і піразолонів [9].

Селективні НПЗП майже не викликають це ускладнення завдяки впливу на ЦОГ₂ [6, 23, 25].

Однак блокаторам ЦОГ притаманна кардіотоксичність [13,25, 27]. Так, високий ризик розвитку інфаркту міокарда серед всіх НПЗП в порівнянні з плацебо характерна для рофекоксибу і люміракоксибу. Ібупрофен має найвищий ризик розвитку інсульту. Еторикокиб за даними досліджень має найвищий ризик смерті внаслідок серцево-судинних захворювань [25]. Особливо гостро ризик кардіоваскулярних побічних ефектів стоїть для високоселективних блокаторів ЦОГ-2, особливо коксибів. Одним із механізмів цієї побічної реакції є те, що блокатори ЦОГ-2, зменшують утворення простагландіна без впливу на синтез тромбоксана А₂, що підсилює взаємодію тромбоцитів із судинною стінкою і сприяє розвитку тромбозів.

Досить важливими є питання і 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 і в більшій мірі при тривалому використанні викликати порушення сну. Індометацин, відкладаючись в сітківці і рогівці, може привести до розвитку ретіно- і кератопатії, а ібупрофен викликати неврит зорового нерва [8].

Нефротоксичність НПЗП проявляється інтерстиціальним нефритом та аналгетичною нефропатією. Патогенез розвитку цих ускладнень обумовлений значним зниженням вмісту ПГ у паренхімі нирок під впливом протизапальних засобів. Це в свою чергу спричиняє порушення швидкості клубочкової фільтрації та розвитку ниркової недостатності. Хоча ця побічна реакцію зустрічається 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 міжнародних рекомендацій у пацієнтів групи ризику з боку органів ШКТ більш безпечним 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) – це помірноспецифічний інгібітор ЦОГ-2. Завдяки цьому при застосуванні набуметона рідше виникають побічні ефекти, зумовлені пригніченням синтезу простагландинів в різних органах, ніж при використанні інших НПЗП [10, 21].

Як всі НПЗП він чинить протизапальну, аналгетичну та жарознижувальну дію.

Після всмоктування з кишечника він потрапляє в печінку, де утворюється основний активний метаболіт - 6-метокси-2 нафтілацетинової 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. **Т.я. Набуметон має слабкі лужні властивості, то він не змінює фармакокінетику антацидів, і навпаки, антациди, які містять алюміній, не мають значного впливу на біодоступність Набуметона. Цим від відрізняється від інших, кислотних НПЗП.**

В 2010 році було проведене порівняльне дослідження безпеки використання набуметону і мелоксикаму у пацієнтів гастроінтестеціальними ризиками. Особливістю цього дослідження було те, що в нього входили як пацієнти з непереносимістю НПЗП, які мали риніт та бронхіальну астму і пацієнти з шкірно-слизовими реакціями (кропивниця, набряк Квінке) і непереносимістю НПЗП. Встановлено [26], що переносимість Набуметону склала 94,3% в групі з НПЗП непереносимістю.

За даними мета-аналізу 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 %); діклофенак 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 приймають 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 у дітей не досліджувались. Протипоказанням до застосування Набуметон є підвищена чутливість до Набуметон і інших нестероїдних протизапальних засобів, період вагітності та годування груддю.

Т.я. Набуметон у помірній мірі пригнічує ЦОГ-2, то порівняно з високоселективними інгібіторами він не має великого ризику кардіоваскулярних та нефротоксичних ускладнень. Набуметон знаходиться у «золотій середині» між негативними діями неселективних та високоселективних НПЗП.

На Україні препарат Набуметон зареєстровано компанією Organosyn Life Sciences під назвою «Сінметон». 1 таблетка «Сінметону» містить набуметону 500 мг або 750 мг. Препарат використовують при лікуванні остеоартрозу, ревматоїдного артрити, ревматизму м'яких тканин, анкілозуючого спондиліту.

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

В іншому дослідженні проводили порівняльне дослідження клінічної ефективності та переносимості набуметону, диклофенаку натрію та

фенофібрату у комплексному застосуванні у пацієнтів з остеоартритом та дисліпідемією. Дослідниками встановлено, що незважаючи на однакову клінічну ефективність набуметону та диклофенаку натрію у групі пацієнтів із ОА та дисліпідемією, в групі пацієнтів які застосували диклофенак натрію встановлено вищу частоту таких побічних реакцій, як гіпертензивний криз, набряки на нижніх кінцівках, підвищення рівня АЛАТ та дискомфорт в епігастрії порівняно з пацієнтами, що отримували Набуметон [8]. Дослідження показало, що абсолютний ризик гіпертензивного кризу на фоні застосування набуметону був вірогідно нижчим, ніж на фоні диклофенаку натрію — 8,0% проти 17,0%, відносний ризик — 1,11 [8].

Враховуючи помірну специфічність Набуметону відносно ЦОГ-2, можна припустити і менший негативний вплив препарату на нирковий кровообіг та на систему остеогенезу [21].

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

Враховуючи вищенаведене, можна зробити висновок про переваги використання Сінметону (Набуметон) при лікуванні запальних захворювань, особливо у пацієнтів групи кардіоваскулярного та гастроінтестинального ризику.

СПИСОК 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 И.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) – V/VI 2010. – С 55-58
5. Котова О.В. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов: соотношение эффективность/безопасность // Consilium medicum. – 2012. – № 1. – С. 79-82.
6. Лук'янчук В.Д., Рисухіна Н.В., П'ятниця М.В. Сучасний погляд на фармакологію нестероїдних протизапальних препаратів (огляд літератури). Укр. мед. Альманах. – 2008. –3 3: 208–211
7. Лысенко Н. В. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов в терапевтической практике /Н. В. Лысенко, И. В. Солдатенко, А. Ю. Картвелишвили// Вісник Харківського національного університету ім. В.Н.Каразіна / Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна . – Харків : Видавництво ХНУ ім. В.Н. Каразіна, 1964. - N918: Серія: Медицина. Вип.20 . – 2010 . – С.114-125
8. Муфазалова Н.А. Нестероидные противовоспалительные средств// 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. – "Медицина" Москва, 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 cyclohygenase 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. – 43(Suppl. 1): 16–20.

15. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL «COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression». – // PNAS. – 2002, Oct 15. – 99 (21): 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. - № 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;31:753–58.
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;50:2433–40
19. Graham D, Agrawal N, Campbell D, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Arch Intern Med 2002;162:169–75.
20. Hawkey CJ, Karrascch JA, Szczepanski L, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1998;338:727–34.
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: 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;63:931–40.
24. Singh G, Fort J, Goldstein J, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study. Am J Med 2006;119: 255–66.
25. Shi W, Wang YM, Cheng NN, Chen BY, 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 LiuXing Bing Xue Za Zhi. –2003 Nov;24(11):1044-8
26. Tolerability to nabumetone and meloxicam in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance/ Prieto A1, De Barrio M, Martín E, Fernández-Bohórquez M, de Castro FJ, Ruiz FJ, Herrero T, Tornero P, Rubio M. // J Allergy Clin Immunol. – 2007 Apr; 119(4):960-4. Epub 2007 Feb 9.
27. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ. January 11 2011;342:P7086

28. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:719–26.