

ПРОЦЕНКО Г.О., ІВАНОВА К.А.

Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» АМН України, м. Київ

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ СІНМЕТОНУ (НАБУМЕТОНУ) В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Резюме. На основі клінічного та інструментального обстеження проведено аналіз тривалої терапії остеоартрозу (ОА) колінних суглобів (КС) препаратом Сінметон (набуметон) у хворих із синовітами та дорсалгіями. Показано, що лікування ОА КС та дорсалгій препаратом Сінметон (набуметон) зменшує вираженість болювого синдрому в уражених суглобах та хребті, поліпшує їх функцію, підвищує якість життя хворих.

Ключові слова: остеоартроз, дорсалгія, ефективність лікування.

За даними ВООЗ, 4 % населення земної кулі страждає від різних захворювань суглобів і хребта. Хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини займають четверте місце за поширеністю після хвороб системи кровообігу, дихання та травлення. У 2009 році кількість таких хворих становила 4 616 871 осіб (10 044,7 на 100 тисяч населення) серед усього населення України [6]. Найбільшу питому вагу у структурі поширеності хвороб кістково-м'язової системи та сполучної тканини займають артрози — 32,0 %.

Болі у спині (дорсалгії) займають друге місце за частотою звернень до лікарів (після гострих респіраторних захворювань) і третє — як причина госпіталізації [11]. Поширеність цього синдрому становить 60–90 %. Особливістю даної патології є те, що пік захворюваності припадає на працездатний вік.

Больовий синдром, що виникає при захворюваннях суглобів і хребта — часта причина звернення пацієнтів по медичну допомогу. Він різко обмежує функціональні можливості, активність і працездатність хворих.

У клінічній практиці для комплексної терапії запальних та больових синдромів найбільш часто застосовуються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), що справляють виражений протизапальний, знеболюючий, жарознижувачий, антитромботичний ефект.

В останні роки на фармацевтичному ринку України спостерігається значне збільшення кількості НПЗП, що активно застосовуються в лікуванні остеоартрозу (ОА). Цей факт сприяв розробці схем, у яких передбачено більш раціональне застосування НПЗП з урахуванням як позитивних властивостей, так і небажаної супутньої патології, побічної дії при тривалому (місяцями) застосуванні.

Принцип НПЗП-терапії при ОА — протизапальний вплив як форма хондропротекції. Їх застосовують короткими курсами, що само по собі є ризик-фактором НПЗП-гастропатій. Зважаючи на те, що ОА — це найбільш поширена форма суглобової патології, яка

діагностується в більшості осіб віком понад 65 років, це захворювання виявляють у 20 % населення землі. Частиною супутниками захворювання є ожиріння, артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, цукровий діабет тощо, тобто при більшості з перерахованих захворювань взагалі протипоказане застосування НПЗП або їх слід застосовувати з обережністю.

Зокрема, більшість препаратів групи НПЗП належать, за сучасною термінологією до «кислотних» протизапальних, тому що вони є похідними органічних кислот і самі по собі є слабкими кислотами з $\text{pH} = 4,0$. Деякі автори надають указаній величині pH великого значення, вважаючи, що це сприяє накопиченню цих сполук у вогнищі запалення. За останні роки намітилася нова гіпотеза, згідно з якою лікувальний ефект НПЗП можна частково пояснити їх стимулюючим впливом на продукцію ендогенних регулюючих пептидів, що справляють анальгетичний вплив (за типом ендорфінів) та зменшують вираженість запалення. У 1995 році було проведено дослідження (Drugs of Choice from the Medical Letter, 1995), у результаті якого була зроблена порівняльна характеристика анальгезуючого впливу найбільш широко вживаних НПЗП: кеторолак 30 мг > (кетопрофен 25 мг = ібупрофен 400 мг; флурбіпрофен 50 мг) > (АСК 650 мг = парацетамол 650 мг = фенпрофен 200 мг = напроксен 250 мг = етодолак 200 мг = диклофенак 50 мг = мефенамова кислота 500 мг) > набуметон 1000 мг [1, 5, 10].

Для хворих із гіпертензією або серцевою недостатністю слід вибирати ті НПЗП, які меншою мірою впливають на нирковий кровообіг. Набуметон у цьому випадку має перевагу, оскільки метаболізується печінкою з утворенням активного метаболіту.

Одним зі шляхів зменшення гастротоксичності НПЗП є використання протизапальних засобів у вигляді проліків. Так, набуметон не має протизапальної активності сам по собі, але в результаті біотрансформації в печінці він перетворюється в активні метаболіти, що втрачають здатність накопичуватися в кардіальному

відділі шлунка. Також застосування саме селективних препаратів може сприяти покращенню переносимості НПЗП [10].

Альтернативним препаратом для полегшення стану при больовому синдромі в пацієнтів з ОА може виступати препарат Сінметон, основною діючою речовиною якого є набуметон, що належить до групи анальгетиків та антипіретиків.

Сінметон (набуметон) — нестероїдний протизапальний препарат, справляє протизапальний, жарознижувачий, анальгезуючий ефекти. Механізм дії пов'язаний із блокадою циклооксигенази, що призводить до порушення метаболізму арахідонової кислоти та зниження концентрації простагландинів, тромбосанів. Вважають, що набуметон належить до селективних інгібіторів ЦОГ-2. Чинить протизапальну, анальгезуючу та меншою мірою жарознижувачу дію. Після всмоктування в кишечнику потрапляє в печінку, де утворюється основний активний метаболіт — 6-метокси-2-нафтилоцтова кислота (6-MNA), що має значну перевагу за антициклооксигенною активністю вихідної речовини. Таким чином, набуметон можна розглядати як проліки. На відміну від більшості НПЗП 6-MNA пригнічує активність ЦОГ-2 більшою мірою, ніж ЦОГ-1. ЦОГ-1 виявляють у різних органах та тканинах, вона бере участь в утворенні простагландинів, що забезпечують нормальні фізіологічні функції організму. ЦОГ-2 у значних кількостях виявляють у вогнищі запалення, вона сприяє накопиченню простагландинів, які є медіаторами запальної реакції. Завдяки вищевказаним обставинам при застосуванні набуметону рідше виникають побічні ефекти, обумовлені пригніченням синтезу простагландинів у різних органах (рис. 1), ніж при застосуванні інших НПЗП, що пригнічують активність ЦОГ-1 та ЦОГ-2 приблизно однаковою мірою [5, 4, 10].

Мета дослідження — аналіз результатів ефективності та безпеки застосування препарату Сінметон (nabumetone, набуметон) у лікуванні хворих на ОА колінних суглобів (КС) та з дорсалгіями за даними клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Матеріал і методи

У дослідженні брали участь 300 хворих, із яких у 200 діагностовано ОА із переважним ураженням колінних суглобів із наявністю синовіту, та 100 хворих з дорсалгіями різної локалізації (у 48 хворих були виявлені явища люмбалгії, у 43 хворих — люмбошіалгії, у 9 — явища цервікалгії вертеброгенного генезу). Серед усіх обстежених хворих чоловіків було 13,3 %, середній вік $55,5 \pm 4,32$ року, жінок — 86,7 % віком $56,5 \pm 4,5$ року.

Оцінку клінічної ефективності препарату Сінметон виробництва «Сінмедик Лабораторіз», Індія, проведено на базі відділу некоронарогенних захворювань серця та клінічної ревматології ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, неврологічного відділення обласної клінічної лікарні м. Одеси, ДУ «Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака» АМН України, м. Донецьк.

Усі пацієнти отримували препарат Сінметон (набуметон) у рекомендованій дозі — 1000 мг/добу (по 500 мг двічі на день). Тривалість лікування становила 30 діб. Препарат призначали відповідно до рекомендацій виробника згідно із зазначеними в інструкції дозами. Пацієнти з артеріальною гіпертензією продовжували приймати підібрану раніше гіпотензивну терапію. Протягом усього періоду дослідження інші НПЗП пацієнти не приймали. Проводився регулярний моніторинг АТ, ЕКГ (до і після лікування).

У дослідженні оцінювали тяжкість гонартрозу за індексом M. Lequesne, обсяг рухів, аналізували больовий, суглобовий, запальний індекси Річі, а також ефективність лікування за оцінками лікаря і пацієнта, крім того, аналізували візуальну аналогову шкалу болю (ВАШ) та ранкову скутість, динаміку синовіального випоту, аналіз показників лабораторної активності синовіту (ШОЕ, СРП). Також враховувалася побічна дія препарату при тривалому (не менше місяця) лікуванні ОА.

Для пацієнтів із дорсалгіями використовувалися спеціальні методи дослідження і огляд хворих: неврологічний, нейровертебрологічний.

Ключовим у визначенні ефективності протизапальної дії препарату Сінметон (набуметон) було проведення УЗД суглобів до та через один місяць лікування. УЗД суглобів проводилася на апараті Sonoline Omnia (Siemens) із лінійним датчиком 7,5L70 (частота 7,5 мГц) у режимі

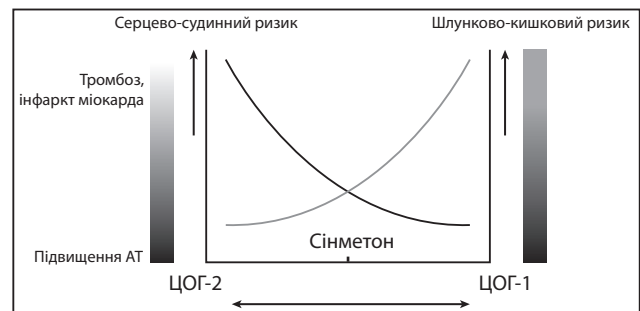


Рисунок 1. Сінметон знаходиться в «золотій середині» інгібування ЦОГ, що забезпечує високий рівень шлунково-кишкової та серцево-судинної безпеки

ortho, причому для кожного оцінюваного суглоба застосовувалися стандартні позиціонування датчика. Оцінювалися кісткові суглобові поверхні (зміни поверхні субхондральної кістки — наявність кіст, ерозій, інших дефектів), СЩ, СО, навколосуглобові м'які тканини, наявність випоту, змін зв'язкового апарату, деякі інші параметри [4, 5].

Аналіз клініко-лабораторних показників пацієнта проводився перед початком випробування та на 30-й день від початку лікування.

При цьому враховувалася інтенсивність болю у стані спокою й при активних рухах, порушення функції, а також запалення/припухлість суглобів за десятибальною аналоговою шкалою. Побічна дія препарату контролювалася протягом усього місяця лікування. Переносимість оцінювали як добру, задовільну, незадовільну.

Фінальна загальна ефективність оцінювалася пацієнтом і дослідником із застосуванням чотирибальної вербальної оціночної шкали: значне покращення, покращення, без змін, погіршення.

Оцінка результатів

За даними УЗД на початку дослідження всі хворі мали ознаки синовіту (наявність випоту в порожнині суглоба — 200 хворих) (табл. 1). Таким чином, підтверджується роль запального компоненту в розвитку гонартрозу за даними інструментального дослідження (УЗД).

Таблиця 1. Дані УЗ-моніторингу обстежуваних хворих на ОА до і після лікування

Показники	Кількість пацієнтів (n = 200)	
	До лікування	Після лікування
Дані УЗД:		
наявність синовіту:	200	130
- однобічний, n (%)	150 (75)	100 (55,6)
- двобічний, n (%)	50 (25)	30 (44,4)

Отже, спостерігалася виражена позитивна динаміка щодо зменшення синовіту у 130 хворих (90 %). У 8 пацієнтів були виявлені кісти Бейкера: у 7 — однокамерні, в 1 — двокамерні, середні розміри 3,2 x 1,7 x 0,7, які після лікування в жодного пацієнта не візуалізувалися.

Таблиця 2. Оцінка динаміки випоту (мл)

	До лікування	Після лікування
Середній показник	36,6 ± 16,5	11,5 ± 12,4

У цілому відзначено зменшення випоту на 25,1 мл, що становило 68,6 % (табл. 2).

Проведена терапія препаратом Сінметон (набуметон) сприяла зміні тяжкості гонартрозу порівняно з періодом до лікування (табл. 3).

Таблиця 3. Оцінка тяжкості гонартрозу за індексом M. Lequesne

Тяжкість захворювання	До лікування	Після лікування
Слабка (1–4), n	0	1
Середня (5–7), n	8	16
Виражена (8–10), n	11	13
Значно виражена (11–13), n	7	0
Різко виражена (більше ніж 14), n	4	0
Середній бал	10,03 ± 3,06	7,1 ± 1,6

Оцінка динаміки тяжкості гонартрозу за індексом M. Lequesne (табл. 3) показала, що у хворих вона залишилася в межах середньої та вираженої, проте загалом знизилася на 29,2 %.

Суглобовий статус і його динаміка в процесі лікування оцінювалася за даними больового, суглобового, запального індексів, а також локального статусу суглобів за Річі (табл. 4).

Таблиця 4. Оцінка динаміки індексів Річі

Показники	До лікування	Після лікування
Больовий індекс	2,03 ± 0,40	0,9 ± 0,5
Суглобовий індекс	1,3 ± 0,5	0,3 ± 0,4
Запальний індекс	1,4 ± 0,6	0,3 ± 0,4

Так, больовий індекс Річі зменшився на 55,7 %, суглобовий — на 77 %. Відбулися також позитивні зміни в динаміці запального індексу до та після лікування — зменшення показника на 78,6 %.

Аналіз ВАШ болю показав, що вірогідне зменшення больового синдрому в середньому реєструвалося через 7–10 днів прийому препарату (табл. 5).

Таблиця 5. Оцінка динаміки ВАШ болю (1–100)

Вираженість болю (у балах)	До лікування	Після лікування (на 30-й день)
Середній бал	57,7 ± 8,5	23,7 ± 5,6

Зменшення болю в суглобах у більшості пацієнтів спостерігалось починаючи з першого тижня прийому препарату і продовжувалось весь період лікування. У середньому цей показник знизився на 59 %.

Загалом при використанні НПЗЗ у ревматології, особливо при заміні препарату іншим, необхідно враховувати, що розвиток протизапального ефекту незначно відстає за часом від анальгезуючого. Останній спостерігається в перші години, у той час як протизапальний ефект спостерігається починаючи з 10-го дня регулярного прийому, а при призначенні напроксену чи оксикамів набагато пізніше — на 2–4-му тижні.

Таблиця 6. Оцінка ранкової скутості

Ранкова скутість (хвилини)	До лікування	Після лікування (на 30-й день)
Середній показник	27,3 ± 18,6	2,3 ± 4,2

Зменшення ранкової скутості реєструвалося починаючи з другої доби після прийому препарату, причому вона надалі мала позитивну динаміку протягом усього курсу лікування. У цілому цей показник знизився в 91,6 % хворих (табл. 6).

Щодо динаміки обсягу згинання в колінному суглобі (табл. 7), спостерігалася стійка тенденція до підвищення цього показника в групі (у середньому з 115,2 ± 4,1° до 116,8 ± 6,8° — правий КС; із 117,8 ± 5,0° до 118,3 ± 6,4° — лівий КС).

Таблиця 7. Динаміка обсягу згинання

Обсяг згинання в КС (середні показники)	До лікування	Після лікування (на 30-й день)
Правий КС	115,2 ± 4,1°	116,8 ± 6,8°
Лівий КС	117,8 ± 5,0°	118,3 ± 6,4°

За клінічними ознаками в проведеному дослідженні не виявлено змін із боку лабораторних показників крові, сечі, ЕКГ. Щодо показників лабораторної активності запального процесу (ШОЕ, СРП), які до лікування були помірно підвищеними (ШОЕ — $25,4 \pm 6,1$ мм/год; СРП — $4,6 \pm 0,8$ мг/л), відзначено зниження ШОЕ на 27,2 %, СРП — на 47,9 % (табл. 8).

Таблиця 8. Показники лабораторної активності запального процесу

Показник	До лікування	Після лікування (на 30-й день)
ШОЕ (мм/год)	$25,4 \pm 6,1$	$18,0 \pm 3,4$
СРП (мг/л)	$4,6 \pm 0,8$	$2,4 \pm 0,6$

Так, у динаміці лікування відбувалися зміни показників, які вивчалися, у бік їх нормалізації, що прямо вказувало на зменшення запального процесу. Це стосувалось як умісту СРП, так і ШОЕ, що наприкінці курсу лікування знизилися практично до нормальних значень, що підтверджує ефективність проведеного лікування.

Моніторинг побічної дії препарату у хворих із супутньою патологією з боку серцево-судинної системи (15 пацієнтів з артеріальною гіпертензією та аритмією), не виявив вірогідного збільшення показників артеріального тиску та змін серцевого ритму.

Ефективність лікування за оцінкою пацієнтів подана в табл. 9. Зокрема, покращення відзначали 20 % хворих, значне покращення — 76 %, без змін — 4 %, що дозволяє характеризувати даний препарат як ефективний у ліванні хворих на ОА колінних суглобів.

Таблиця 9. Оцінка ефективності лікування

Оцінка в балах	Кількість пацієнтів, %
Значне покращення (2)	76
Покращення (1)	20
Без змін (0)	4
Погіршення (–1)	0

Таким чином, покращення різного ступеня вираженості вдалося досягти в більшості хворих, зокрема, було досягнуто позитивний ефект щодо основних проявів ОА, таких як біль, обмеження рухомості, також зменшилися явища синовіту за даними УЗД.

56,6 % хворих відзначали переносимість препарату як добру; 36,6 % — як задовільну, а 6,6 % — як незадовільну (2 пацієнти скаржилися на диспепсію на другому тижні прийому, що зникла при додаванні до лікування блокаторів протонної помпи — омепразолу у дозі 20 мг двічі на добу). Оцінка переносимості наведена в табл. 10.

Таблиця 10. Оцінка переносимості препарату

Оцінка в балах	Кількість пацієнтів, %
Добра (2)	56,6
Задовільна (1)	36,6
Незадовільна (0)	6,6

Більшість пацієнтів відзначали покращення загального стану, переносимість у середньому оцінювали як задовільну.

У пацієнтів із дорсалгіями застосування препарату Сінметон (набуметон) у призначеному дозуванні дозволило отримати стійкий анальгетичний ефект. Після проведення фармакологічної підтримки у 24 % хворих (24 особи) відзначалося істотне зменшення больових відчуттів, у 76 % (76 осіб) спостерігалось повне зникнення больових відчуттів.

Отримані результати показали позитивний вплив препарату Сінметон (набуметон) на артрологічний статус хворих на ОА при практичній відсутності клінічних ознак побічної дії на шлунково-кишковий тракт. Препарат може використовуватися в лікуванні хворих на ОА з рецидивуючими синовітами.

Висновки

1. Оцінка клінічної ефективності препарату Сінметон (набуметон) показала позитивний вплив на артрологічний статус: зменшення болю на 59 % (за ВАШ); больовий індекс Річі зменшився на 55,7 %, суглобовий — на 77 %, запальний — на 78,6 %; тяжкість гонартрозу за індексом M. Lequesne знизилася на 29,2 %; зменшення ранкової скутості відзначене в 91,6 % хворих, збільшився обсяг згинання в колінних суглобах.

2. Проти запальна дія препарату підтверджується даними ультразвукового дослідження суглобів: зменшення або повна відсутність явищ синовіту (об'єм випоту знизився в середньому на 68,6 %). У 26,6 % хворих з кістою Бейкера за даними УЗД відзначена відсутність її проявів через місяць після лікування.

3. Відзначена позитивна динаміка щодо показників лабораторної активності запального процесу: у 100 % хворих досягнута нормалізація ШОЕ, СРП.

4. Пролонговане використання препарату Сінметон (набуметон) у дозі 1 г на добу протягом 30 днів у хворих із дорсалгіями призводить до зниження больового синдрому й запальних явищ, що дозволяє проводити саногенетично обґрунтовані кінезотерапевтичні й ерготерапевтичні заходи вже на 7–8-му добу лікування.

5. Побічної дії Сінметону (набуметон) у хворих на ОА з супутньою патологією з боку серцево-судинної системи в процесі дослідження не було виявлено.

6. Препарат Сінметон (набуметон) доцільно включати в комплексну терапію хворих на ОА з рецидивуючими синовітами та дорсалгіями, оскільки це поліпшує якість життя пацієнтів.

Список літератури

1. *Болезни суставов: руководство для врачей / Под ред. В.И. Мазурова. — Санкт-Петербург: СпецЛит, 2008. — С. 105, 247, 258, 273.*
2. *Бур'янов О.А., Омельченко Т.М. Остеоартроз. — Київ: Ленвіт, 2009. — С. 7-16, 98-138.*
3. *Казимирко В.К., Коваленко В.Н. Ревматология. Учебное пособие для врачей в вопросах и ответах. —*

- Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. — С. 466-500.
4. Коваленко В.М., Борткевич О.П. Остеоартроз: Практична настанова. — 3-тє видання, доповнене, зі змінами. — К.: МОРИОН, 2010. — С. 6-22, 72-131, 351.
 5. Коваленко В.М., Борткевич О.П., Проценко Г.О., Лисенко І.В. Комбіноване лікування остеоартрозу: Методичні рекомендації. — Київ, 2007.
 6. Демографія і стан здоров'я народу України. Аналітично-статистичний посібник / За ред. В.М. Коваленко, В.М. Корнацького. — Київ: ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», 2010. — С. 99-111.
 7. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб / За ред. В.М. Коваленко, Н.М. Шуби. — Київ: Зовнішторгвидав України, 2004. — 156 с.
 8. Котельников Г.П., Ларцев Ю.В. Остеоартроз. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 27-36, 60-71.
 9. Заболотных И.И. Заболевания суставов. — Санкт-Петербург: СпецЛит, 2009. — С. 69-114.
 10. Ревматология. Клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 99-111.
 11. Хаким А., Клуни Г., Хак И. Справочник по ревматологии. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 284-291.
 12. Altman R., Alarcow G., Apperirouth D. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip // *Arthritis Rheum.* — 1991. — Vol. 34. — P. 505-514.
 13. Wigler I., Grotto I., Caspi D., Yaron M. The effects of Zintona EC (a ginger extract) on symptomatic gonarthrosis // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2003. — Vol. 11(11). — P. 783-789.

Отримано 27.05.11 □

Проценко Г.О., Иванова К.А.
Национальный научный центр «Институт кардиологии
им. академика Н.Д. Стражеско» АМН Украины, г. Киев

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СИНМЕТОНА (НАБУМЕТОНА) В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Резюме. На основе клинического и инструментального обследования проведен анализ длительной терапии остеоартроза (ОА) коленных суставов (КС) препаратом Синметон (набуметон) у больных с синовитами и дорсалгиями.

Показано, что лечение ОА КС и дорсалгий препаратом Синметон (набуметон) уменьшает выраженность болевого синдрома в пораженных суставах и позвоночнике, улучшает их функцию, повышает качество жизни больных.

Ключевые слова: остеоартроз, дорсалгии, эффективность лечения.

Protsenko G.O., Ivanova K.A.
National Scientific Center «Institute of Cardiology named
after academician M.D. Strazhesko» of AMS of Ukraine,
Kyiv, Ukraine

EXPERIENCE OF SYNMETON (NABUMETONE) USE IN CLINICAL PRACTICE

Summary. There was analyzed the long-term therapy of osteoarthritis (OA) of knee in patients with synovitis and dorsalgias with Synmeton (nabumetone) according to the data of clinical and instrumental examination.

The therapy of OA of knee and dorsalgias with Synmeton (nabumetone) was found to reduce intensity of pain syndrome in the impaired joints and spine, improve their functioning, and quality of life in patients.

Key words: osteoarthritis, dorsalgias, treatment effectiveness.