

Н. М. Серединська<sup>1</sup>, О. С. Суворова<sup>1</sup>, К. С. Марченко-Толста<sup>2</sup>

## Порівняльна оцінка протизапальної активності німесулідів та целекоксибу на фоні експериментального ревматоїдного артриту

<sup>1</sup>Державна установа «Інститут фармакології та токсикології  
Національної академії медичних наук України», м. Київ

<sup>2</sup>Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет»

*Ключові слова:* експериментальний ревматоїдний артрит, протизапальна активність, німесулід, целекоксиб

Фармакотерапія ревматоїдного артриту (РА) є однією з найважливіших проблем медицини сьогодення [1]. За даної патології можуть ефективно використовуватися базисні препарати («хворобомодифікуючі»), зокрема, цитостатики, препарати золота, сульфаніламідів, протималарійні засоби, ліки біологічного походження, забезпечуючи тривалу ремісію, зменшуючи клінічні прояви захворювання, частково нормалізуючи функціонування суглобів і збереження хрящової тканини [1–5].

Водночас препарати зазначених фармакотерапевтичних груп викликають численні побічні ефекти або не проявляють належної активності в пацієнтів за РА, що зумовлює необхідність їхньої відміни. У таких випадках пацієнтам призначають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) [6–8]. Доцільність застосування НПЗП обґрунтована їхньою специфічною фармакологічною активністю, що забезпечує їм здатність зменшувати запальну реакцію та больові відчуття завдяки пригніченню активності циклооксигенази (ЦОГ) та іншим механізмам [9–11]. Суттєве значення для терапії РА мало впровадження в практику охорони здоров'я в другій половині минулого сторіччя селективних інгібіторів ЦОГ-2, найширше застосування серед яких мав німесулід (НМ) [12–14]. Втішні результати щодо фармакотерапії РА були отримані клініцистами за застосування більш нового класу

НПЗП – коксибів, що відносять до високо селективних інгібіторів ЦОГ-2. На жаль, інгібітори ЦОГ-2 можуть проявляти негативний вплив на серцево-судинну систему [15, 16], однак їхня гастротоксична дія значно менша порівняно з інгібіторами ЦОГ-1, що може бути обґрунтованістю їхнього переважного застосування. Фактично, у пацієнтів з низьким ризиком розвитку кардіальної патології більш виправданим є застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2. Водночас стадійність розвитку (загострення) РА, на наш погляд, зумовлює доцільність диференційованого вибору препаратів групи селективних і високо селективних інгібіторів ЦОГ-2 з урахуванням їхнього впливу на окремі клінічні симптоми РА за умов тривалого застосування, чого потребує зазначене захворювання. Дані попередніх досліджень засвідчили наявність протинабрякової активності у НМ, причому в період згасання ад'ювантного артриту (АА) його антиексудативна дія перевищувала протинабрякову дію диклофенаку [17]. Натепер недостатньо інформації щодо оптимального вибору того чи іншого інгібітора ЦОГ-2 на різних стадіях ревматичного процесу з урахуванням можливості тривалого застосування ліків зазначеної групи.

*Мета дослідження* – дати порівняльну характеристику протинабрякової активності (ПНА) селективних інгібіторів ЦОГ-2 різних хімічних класів, НМ і целекоксибу (ЦК) за умов їхнього тривалого застосування на різних етапах розвитку експериментального РА.

*Матеріали та методи.* Досліди проведено на статевозрілих нелінійних білих щурах обох статей з вихідною масою

(158 ± 3,2) г, яких утримували на стандартному раціоні харчування за умов вільного доступу до води та їжі за умов дотримання вимог відповідних документів щодо гуманного поводження з тваринами. За рандомізації тварин виокремлено групи, до першої з яких віднесено інтактних щурів (n = 10). До другої (контрольної) групи входили щури, в яких викликали експериментальний РА – АА шляхом одноразового введення повного ад'юванта Фрейнда (АФ) в об'ємі 0,1 мл під апоневроз задньої кінцівки (n = 30) [18, 19]. Тваринам третьої та четвертої груп (по 10 щурів у кожній) через 60 хв після ін'єкції АФ вводили НМ і ЦК відповідно. Лікарські засоби вводили щоденно протягом 60 діб, один раз на одну добу на фоні розвитку патологічного процесу.

Зазначені лікарські засоби в терапевтично ефективних дозах, запозичених з літератури та перерахованих для тварин (для НМ – 15 мг/кг, для ЦК – 15 мг/кг), вводили перорально через спеціальний металевий зонд у 1 % крохмальному клейстері. ПНА НПЗП оцінювали за величиною об'єму стопи, в яку було введено АФ, та зміною цього показника за дії НМ і ЦК. ПНА НПЗП розраховували

за загальноприйнятою формулою як співвідношення різниці приросту об'єму стопи в тварин контрольної та дослідної груп до приросту об'єму стопи в тварин контрольної групи. Реєстрацію об'єму стопи щура (в у. о.) здійснювали до індукції запалення, а також у гострій період розвитку АА (до 14 доби), у період його генералізації (21–42 доба) та згасання (42–60 доба) на плетизмометрі Ugo Basile (Італія).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням загальноприйнятих методів статистичного аналізу, що дозволяє визначити критерії достовірності Стьюдента. Достовірними вважали відмінності в разі  $p \leq 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Вихідне значення об'єму стопи для тварин усіх груп становило (1,06 ± 0,09) у. о. (n = 60). В інтактних тварин встановлені фізіологічні зміни об'єму стопи (зростання), що зумовлені збільшенням віку впродовж двомісячного терміну спостереження (таблиця). Первинна ексудативна реакція за АА відмічалася відразу після введення АФ, з 3 год. За умов патологічного процесу реєструвалося суттєве зростання об'єму ушкодженої

Таблиця

*Об'єм стопи (у. о., M ± m) і ступінь пригнічення запалення (%) за умов терапії німесулідом і целекоксибом експериментального ревматоїдного артриту в щурів*

Група тварин	Термін спостереження, доба				
	7	14	28	42	60
Інтактні, n=10	1,06 ± 0,09	1,16 ± 0,10	1,17 ± 0,11	1,37 ± 0,12	1,28 ± 0,13
Ад'ювантний артрит, n = 30	2,14 ± 0,12*	2,25 ± 0,11*	2,15 ± 0,09*	2,12 ± 0,10*	2,0 ± 0,15*
Відсоток (до інтактних тварин)	+ 102	+ 94	+ 84	+ 55	+ 56
Ад'ювантний артрит + німесулід, n = 10	1,94 ± 0,08*	2,05 ± 0,20*	1,90 ± 0,14*	1,91 ± 0,10*	1,88 ± 0,11*
Протинабрякова активність, %	10	9	12	10	6
Ад'ювантний артрит + целекоксиб, n = 10	1,72 ± 0,04* <sup>#,Δ</sup>	1,86 ± 0,06*	1,77 ± 0,08* <sup>#</sup>	1,80 ± 0,05* <sup>#</sup>	1,61 ± 0,04* <sup>Δ</sup>
Протинабрякова активність, %	20	17	18	15	19,5

Примітки. \* $p \leq 0,05$  відносно даних в інтактних тварин, <sup>#</sup> $p \leq 0,05$  відносно даних у тварин контрольної групи, <sup>Δ</sup> $p \leq 0,05$  відносно даних в тварин, лікованих НМ.

стопи щурів, починаючи з 1 доби після введення АФ. На 7 добу об'єм стопи збільшився на 102 % відносно даного показника, що реєструвався в інтактних тварин, і залишався суттєво більшим упродовж 60 дів спостереження.

Об'єм стопи за умов терапії НМ у гострий період і період маніфестації захворювання зменшувався на 8,8–11,6 % відносно даних у тварин контрольної групи. У всі періоди розвитку патологічного процесу ПНА НМ була на рівні 9–12 % і суттєво знижувалася до 6 % у період згасання АА.

Терапія ЦК призводила до більш позитивного результату, ніж НМ щодо зменшення набряку кінцівок у щурів. Особливо значущою ця різниця була через 7–14 дів і 60 дів після індукції запалення за щоденного введення ЦК. У зазначені періоди ЦК був суттєво ефективнішим за НМ, про що свідчать значення ПНА ЦК, що були вищими за ПНА НМ у 2,0 разу та в 1,89 разу (на 7 добу та на 14 добу відповідно) і в 3,25 разу через 60 дів після індукції запалення.

Вірогідно, отримані результати щодо протизапальної дії НМ і ЦК можна пояснити впливом цих препаратів на активність ЦОГ-2, що призводить до зниження утворення простагландинів, які беруть участь у формуванні запаль-

ної реакції. Зазначена відмінність ступеня протинабрякової дії досліджуваних НПЗП, вочевидь, зумовлена тим, що ЦК зменшує кількість простагландинів, переважно ПГІ<sub>2</sub>, у зоні запалення, пригнічуючи ексудативну та проліферативну фази запалення. На відміну від ЦК, НМ зворотно блокує утворення ПГЕ<sub>2</sub> як в зоні запалення, так і у висхідних шляхах ноцицептивної системи. Крім того, НМ знижує концентрацію ПГН<sub>2</sub>, з якого утворюється ПГЕ<sub>2</sub>.

## Висновки

1. Селективні інгібітори ЦОГ-2, НМ і ЦК, що проявляють антиексудативну дію за тривалого застосування на тлі експериментального РА, водночас не повною мірою сприяють нормалізації об'єму стопи.
2. ПНА ЦК суттєво перевищує активність НМ у гострий період розвитку запального процесу (у 2,0 разу та в 1,89 разу на 7 та 14 добу відповідно) та в період його згасання на 60 добу – у 3,25 разу.
3. Отримані результати можуть бути експериментальним обґрунтуванням вибору відповідного засобу для оптимізації фармакотерапії запального процесу ревматоїдного характеру в різні періоди його активності.

1. Насонов Е. Л. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы / Е. Л. Насонов, Д. Е. Каратеев, Н. В. Чичасова // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 51. – С. 609–623.
2. Braun J. Methotrexate: Optimizing the Efficacy in Rheumatoid Arthritis / J. Braun // Ther. Adv. Musculoskelet Dis. – 2011. – V. 3, № 3. – P. 151–158.
3. Current evidence of a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with the disease modifying anti-rheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis / R. Knevel, M. Schoels, T. Huizinga [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – V. 69. – P. 987–994.
4. Clifford D. H. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis / D. H. Clifford // Arch. Neurol. – 2011. – № 68. – P. 1156–1164.
5. Immune responses induced by T-cell vaccination in patients with rheumatoid arthritis / I. Ivanova, G. Seledtsova, S. Mamaev [et al.] // Human Vaccines & Immunotherapeutics. – 2014. – V. 10, № 5. – P. 1221–1227.
6. Шуба Н. М. НПВП-риски и выбор безопасной терапии / Н. М. Шуба, Т. Д. Воронова, Ю. О. Кокунов // Укр. ревматол. журнал. – 2018. – № 1 (71). – С. 16–22.
7. Рациональное применение НПВП – баланс эффективности и безопасности (обзор литературы) / Н. В. Журавлева, В. Г. Кукес, А. Б. Прокофьев [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 6 (Ч. 4). – С. 687–696.
8. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / А. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов, В. Т. Ивашкин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56. – С. 1–29; <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>.
9. Каратеев А. Е. Количественная и качественная оценка риска осложнений при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов как основа формирования рекомендаций по их контролю и профилактике / А. Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2014. – № 1. – С. 64–72.

10. Котова О. В. Вопросы безопасности применения нестероидных противовоспалительных средств у больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в сочетании с артериальной гипертензией / О. В. Котова // Фарматека. – 2011. – № 20. – С. 63–67.
11. McInnes I. B. The pathogenesis of rheumatoid arthritis / I. B. McInnes, G. Schett // N Engl. J Med. – 2011. – V. 365, № 23. – P. 2205–2219.
12. Елисеєв М. С. Нимесулід в ліченні острої боли в ревматологічній практиці: чому ніша по-прежнему занята / М. С. Елисеєв // Медичинський совет. – 2016. – № 17. – С. 110–112.
13. Елисеєв М. С. Применение нимесулида в лечении подагры / М. С. Елисеєв, О. В. Желябина // Медичинський совет. – 2017. – № 17. – С. 102–104.
14. Каратеев А. Е. Применение нимесулида в ревматологии / А. Е. Каратеев // Трудный пациент. – 2010. – № 6–7. – С. 24–29.
15. Балабанова Р. М. Влияние селективных ингибиторов ЦОГ-2 на сердечно-сосудистую систему при ревматических заболеваниях / Р. М. Балабанова // Современная ревматология. – 2010. – № 2. – С. 88–93.
16. Серединська Н. М. Комбіноване застосування антигіпертензивних і нестероїдних протизапальних препаратів: проблеми та перспективи / Н. М. Серединська, З. П. Омеляненко, В. С. Хоменко // Науковий журнал МОЗ України. – 2015. – № 1 (7). – С. 46–56.
17. Порівняльна оцінка протизапальної активності нимесуліду, диклофенаку та амлодипіну за ад'ювантного артриту / Н. М. Серединська, Л. М. Киричок, М. А. Мохорт, Г. В. Павлюк // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – № 2. – С. 65–69.
18. Саратиков А. С. Адьювантная болезнь (морфология, патогенез, экспериментальная терапия) / А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский, Т. П. Прищеп. – Томск, 1983. – 104 с.
19. Bendele A. M. Animal models of rheumatoid arthritis / A. M. Bendele // J. Musculoskel. Neuron Interact. – 2001. – V.1, № 4. – P. 377–385.

**Н. М. Серединська, О. С. Суворова, К. С. Марченко-Толста**  
**Порівняльна оцінка протизапальної активності нимесуліду та целекоксибу на фоні експериментального ревматоїдного артриту**

Однією з проблем фармакотерапії ревматоїдного артриту (РА) є вибір ефективних та безпечних ліків, зокрема, серед нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). На препаратах зазначеної групи зосереджена увага клініцистів завдяки прояву знеболювальної та протизапальної дії, а також через те, що за застосування «хворобомодифікуючих» засобів нерідко розвиваються непереносимість, низка побічних ефектів, не реєструється належна відповідь пацієнта на лікування тощо. Достатньо високу ефективність щодо знеболювання демонструють селективні інгібітори ЦОГ-2 за умов запальних процесів, що супроводжуються больовим синдромом. Водночас достеменно не встановлено, які з представників зазначеної групи виявлятимуть найзначніший антиексудативний ефект на тлі РА.

*Мета дослідження* – дати порівняльну характеристику протинабрякової активності селективних інгібіторів ЦОГ-2 різних хімічних класів, нимесуліду (НМ), целекоксибу (ЦК), за умов їхнього тривалого застосування на різних етапах розвитку експериментального РА.

Результати досліджень свідчать, що НМ у гострий період та період маніфестації експериментального РА призводив до зменшення об'єму стопи в білих щурів на 8,8–11,6 % відносно даних у тварин контрольної групи. У всі періоди розвитку патологічного процесу протинабрякова активність НМ була на рівні 9–12 % і суттєво знижувалася до 6 % у період згасання патологічного процесу. Значно ефективнішим за НМ виявився ЦК, що проявлялося в більш значному зменшенні об'єму стопи за дії ЦК порівняно з НМ. У всі періоди спостереження протинабрякова активність ЦК перевищувала таку за дії НМ, причому в гострий період та за згасання РА вона суттєво відрізнялася від протинабрякової активності НМ. Експериментально обґрунтована доцільність переважного застосування ЦК, ніж НМ, з метою зменшення набряків, особливо, у гострий період розвитку експериментального РА та за згасання запального процесу.

*Ключові слова:* експериментальний ревматоїдний артрит, протизапальна активність, нимесулід, целекоксиб

**Н. Н. Серединская, А. С. Суворова, К. С. Марченко-Толстая**  
**Сравнительная оценка противовоспалительной активности нимесулида и целекоксиба на фоне экспериментального ревматоидного артрита**

Одной из проблем фармакотерапии ревматоидного артрита (РА) является выбор эффективных и безопасных лекарств, в частности, среди нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Внимание клиницистов сосредоточено на препаратах этой группы ввиду их обезболивающего и противовоспалительного действия, а также в связи с тем, что при применении «болезнь модифицирующих» средств нередко развиваются непереносимость, побочные эффекты, не регистрируется должный ответ пациента на лечение и т. д. Достаточную высокую эффективность относительно обезболивания демонстрируют селективные ингибиторы ЦОГ-2 при воспалительных процессах, сопровождающихся больевым синдромом. Однако достоверно не установлено, какие из представителей указанной группы будут проявлять наиболее значимый антиэкссудативный эффект на фоне РА.

---

*Цель исследования* – изучение противоотечной активности селективных ингибиторов ЦОГ-2 разных химических классов, нимесулида (НМ), целекоксиба (ЦК), при их длительном применении на разных этапах развития экспериментального РА.

Результаты исследований свидетельствуют, что НМ в острый период и в период манифестации экспериментального РА приводил к уменьшению объема стопы у белых крыс на 8,8–11,6 % по сравнению с животными контрольной группы. Во все периоды развития патологического процесса противоотечная активность НМ была на уровне 9–12 % и существенно понижалась до 6 % в период угасания патологического процесса. Значительно более эффективным, чем НМ, оказался ЦК, что проявлялось в более значимом уменьшении объема стопы при действии ЦК. Во все периоды наблюдения противоотечная активность ЦК превышала таковую, свойственную НМ, причем в острый период и при угасании РА она существенно отличалась от противоотечной активности НМ. Экспериментально обоснована целесообразность преимущественного применения ЦК, чем НМ, с целью уменьшения отеков, особенно в острый период развития экспериментального РА и при угасании воспалительного процесса.

*Ключевые слова:* экспериментальный ревматоидный артрит, противовоспалительная активность, нимесулид, целекоксиб

**N. M. Seredinska, A. S. Suvorova, K. S. Marchenko-Tolsta**  
**Comparative study of anti-inflammatory activity of nimesulide and celecoxib at experimental rheumatoid arthritis**

One of the problems of pharmacotherapy of rheumatoid arthritis (RA) is the choice of effective and safe drugs, in particular, among non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The attention of clinicians is focused on the drugs of this group due to their analgesic and anti-inflammatory action, and also due to the fact that under the use of «disease-modifying» drugs often develops intolerance, side effects, the patient does not respond to treatment, etc. Relatively high efficacy as to pain relief is demonstrated by selective inhibitors of COX-2 in inflammatory processes accompanied by pain. However, it has not been reliably established which of the drugs of this group will exhibit the most significant anti-exudative effect on the background of RA.

*The aim of the study* was to compare the anti-edema activity of selective COX-2 inhibitors of different chemical classes, nimesulide (NM) and celecoxib (CC), under their long-term use at different stages of experimental RA development.

The results of studies show that NM in the acute period and in the period of the manifestation of experimental RA led to a decrease of paw volume in white rats by 8,8–11,6 % as to the data of the control group animals. During all periods of the development of the pathological process, the anti-edematous activity of NM was at the level of 9–12 % and significantly decreased to 6 % during the attenuation of the pathological process. Significantly more efficient, than NM, it turned out to be the CC, which manifested itself in a significant decrease of paw volume under the action of the CC. During all the periods of observation, the anti-edematous activity of the CC was higher than NM, and in the acute period and at the attenuation of RA it was significantly different from the anti-edematous activity of NM. The expediency of the preferential use of CC than NM is experimentally substantiated in order to reduce edema, especially in the acute period of development of experimental RA and at the attenuation of the inflammatory process.

*Key words:* experimental rheumatoid arthritis, anti-inflammatory activity, nimesulide, celecoxib

---

*Надійшла: 12 березня 2019 р.*

**Контактна особа:** Серединська Н. М., доктор медичних наук, відділ фармакології, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 0 44 456 84 72.