4. Ismail, M. (1995). The scorpion envenoming syndrome. Toxicon, 33(7), 825-858.
5. Kovařík, F., Fet, V., Gantenbein, B., et al. (2022). A revision of the genus Mesobuthus Vachon, 1950, with a description of 14 new species. Euscorpius, 348, 1-189.
6. Ortiz, E., Gurrola, G. B., Schwartz, E. F., & Possani, L. D. (2015). Scorpion venom components as potential candidates for drug development. Toxicon, 93, 125-135.
7. Osterwalder, A., & Pigneur, Y. (2010). Business model generation: A handbook for visionaries, game changers, and challengers. Wiley.
8. Poverenniy, N. M., & Anikin, V. V. (2023). Phylogenetic analysis of scorpions of the genus Mesobuthus inhabiting the territory of Kazakhstan, based on the analysis of fragments of mitochondrial and nuclear genes. Izvestiya of Sara tov University. New Series. Series: Chemistry. Biology. Ecology, 23(3), 331-336.
9. Sahlman, W. A. (1997). How to write a great business plan. Harvard Business Review, 75(1).
10. Salimi, A., Adhami, V., Sajjadi Alehashem, S. H., Vatanpour, H., & Sadeghi, L. (2022). Iranian Mesobuthus eupeus crude venom induces selective toxicity in chronic lymphocytic leukemia B-lymphocytes through lysosomal/mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species formation. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 23(7), 2309-2316.

ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА МЕФЕНАМІНОВОЇ КИСЛОТИ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ
(ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

Сирова Ганна Олегівна
д.фарм.н., професор, завідувачка кафедри
Чаленко Наталія Миколаївна
к.фарм. н., старший викладач
Козуб Світлана Миколаївна
к.техн. н., доцент
Кафедра медичної та біоорганічної хімії
Харківський національний медичний університет, Україна

Анотація

Мефенамінова кислота (N-(2,3-диметилфеніл)-антранілова кислота) являється класичним представником нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), належить до групи фенаматів, протягом понад п’яти десятиліть використовується у клінічній практиці як анальгетик, протизапальний та жарознижувальний засіб. Препарат застосовується для лікування больових синдромів і запальних процесів легкого та помірного ступеня різного генезу. Водночас численні дані фармаконагляду свідчать про несприятливий профіль безпеки мефенамінової кислоти, що істотно обмежує її роль у сучасній фармакотерапії. У статті здійснено комплексний клініко-фармакологічний аналіз механізмів дії, фармакокінетичних особливостей, клінічної ефективності,

побічних реакцій і регуляторних аспектів застосування мефенамінової кислоти з позицій доказової медицини та фармацевтичної науки.

Ключові слова: мефенамінова кислота, нестероїдні протизапальні засоби, фенамати, анальгетики.

Вступ

НПЗЗ залишаються однією з найбільш широко застосовуваних груп лікарських препаратів у світовій клінічній практиці. Їх використання обумовлене поєднанням анальгетичних, протизапальних та антипіретичних властивостей, що дозволяє ефективно купірувати біль та запалення при різних патологічних станах. Разом із тим НПЗЗ є однією з основних причин медикаментозно-індукованих ускладнень, насамперед з боку шлунково-кишкового тракту та нирок, що визначає постійний науковий інтерес до оцінки їхнього профілю безпеки.

Мефенамінова кислота, похідне антранілової кислоти, належить до підгрупи фенаматів і була впроваджена в клінічну практику ще до появи селективних інгібіторів циклооксигенази. Незважаючи на доведену анальгетичну ефективність, у сучасних клінічних рекомендаціях її застосування є обмеженим.

На відміну від більшості публікацій, присвячених окремим клінічним аспектам застосування мефенамінової кислоти, у даній роботі здійснено комплексний клініко-фармакологічний аналіз препарату з урахуванням фармакоепідеміологічних даних, результатів фармаконагляду та регуляторних обмежень, що і становить наукову новизну огляду.

Матеріали та методи

Літературний огляд виконано шляхом системного аналізу публікацій, проіндексованих у базах даних PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, а також офіційних фармакопейних і регуляторних джерел (British National Formulary, EMA, FDA). Відбір джерел здійснювався з урахуванням принципів доказової медицини з пріоритетом систематичних оглядів, метааналізів, рандомізованих контрольованих досліджень та фармакоепідеміологічних робіт. Аналіз публікацій проводився з позицій клінічної фармакології та раціональної фармакотерапії.

Мефенамінова кислота належить до підгрупи фенаматів − похідних антранілової кислоти, що займають окреме місце серед НПЗЗ. З фармацевтичної точки зору цей препарат є типовим представником «класичних» неселективних інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ-1, ЦОГ-2), створених до ери сучасної протизапальної терапії.

Мефенамінова кислота реалізує свій фармакологічний ефект переважно через інгібування ферментів циклооксигенази (ЦОГ) обох ізоформ − ЦОГ-1 та ЦОГ-2. Ці ферменти каталізують перетворення арахідонової кислоти на простагландини, простациклін і тромбоксан − біологічно активні ліпідні медіатори, що відіграють ключову роль у розвитку запалення, болю та гарячки.

Неселективне інгібування ЦОГ-2 зумовлює основні терапевтичні ефекти мефенамінової кислоти, зокрема протизапальний, анальгетичний та

жарознижувальний. Зниження синтезу простагландинів у периферичних тканинах призводить до зменшення чутливості ноцицепторів до медіаторів болю (таких як брадикінін і гістамін), що лежить в основі анальгетичного ефекту. Крім того, вплив на центр терморегуляції в гіпоталамусі забезпечує антипіретичну дію препарату.

Водночас інгібування ЦОГ-1, яка конститутивно експресується в більшості тканин і виконує фізіологічні функції, асоціюється з розвитком побічних реакцій. Зокрема, пригнічення синтезу гастропротекторних простагландинів (PGE_2, PGI_2) у слизовій оболонці шлунка може спричиняти її пошкодження, підвищуючи ризик ерозивно-виразкових уражень і шлунково-кишкових кровотеч. Також зниження продукції тромбоксану A_2 у тромбоцитах впливає на агрегацію тромбоцитів і гемостаз.

Додатково встановлено, що мефенамінова кислота може чинити вплив на інші патофізіологічні механізми, зокрема інгібувати вивільнення деяких прозапальних цитокінів і модулювати активність іонних каналів, що може частково пояснювати її анальгетичні властивості. Деякі дослідження також вказують на здатність препарату впливати на метаболізм простагландинів не лише шляхом їх синтезу, але й через зміну їхньої біологічної активності. Окрім класичного механізму, експериментальні дані свідчать про додатковий вплив мефенамінової кислоти на іонні канали клітинних мембран, що може модулювати ноцицептивну передачу. Така багатокомпонентність фармакодинаміки виділяє фенамати серед інших НПЗЗ. Препарат характеризується високим ступенем зв’язування з білками плазми крові, активним печінковим метаболізмом та переважно нирковим шляхом виведення. Ці особливості мають принципове значення при оцінці ризиків кумуляції та нефротоксичності.

Мефенамінова кислота застосовується для купірування больових синдромів легкого та помірного ступеня різного походження, включно з головним, зубним, післяопераційним та м’язово-скелетним болем. За даними клінічних досліджень, анальгетична ефективність препарату при короткочасному застосуванні є порівнянною з іншими традиційними НПЗЗ. Водночас з позицій раціональної фармакотерапії слід підкреслити, що мефенамінова кислота не має клінічно значущих переваг над альтернативними НПЗЗ, а її застосування виправдане лише за умови короткочасного лікування та відсутності безпечніших альтернатив.

Пандемія COVID-19 актуалізувала пошук ефективних протизапальних засобів. Дослідження показали, що додавання мефенамінової кислоти до стандартної терапії: скорочує тривалість симптомів, зменшує запальну відповідь, може запобігати розвитку ускладнень. Ймовірними механізмами дії являються: пригнічення синтезу цитокінів, вплив на С-реактивний білок, зниження інтенсивності системного запалення. Сприятливий вплив мефенамінової кислоти може бути зумовлений кількома механізмами. Насамперед, зменшення вираженості клінічних симптомів досягається завдяки її жарознижувальній та анальгетичній дії. Важливим компонентом також є

протизапальний ефект препарату, що сприяє зниженню активності запального процесу. З урахуванням особливостей патогенезу COVID-19, висловлюється припущення про потенційну доцільність застосування НПЗЗ на ранніх етапах захворювання. Зокрема, зменшення інтенсивності запальної відповіді, яка асоціюється з розвитком лімфопенії та імуносупресії, може сприяти попередженню прогресування захворювання або частковій корекції лімфоцитопенії. Мефенамінова кислота чинить інгібувальний вплив на серинові протеази РНК вірусу денге. Деякі члени індійської експертної групи наводять власний досвід щодо ефективності мефенамінової кислоти в лікуванні COVID-19 як жарознижувального, болезаспокійливого та протизапального засобу.

Найбільш значущим обмеженням застосування мефенамінової кислоти є її гастроінтестинальна токсичність. Як і НПЗЗ, вона неселективно інгібує циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), що призводить до зниження синтезу гастропротекторних простагландинів (зокрема PGE_2 і PGI_2). Ці простагландини відіграють ключову роль у підтриманні цілісності слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, оскільки стимулюють секрецію слизу та бікарбонатів, підтримують адекватний кровотік у слизовій оболонці та сприяють регенерації епітелію.

Зменшення їх продукції супроводжується підвищенням чутливості слизової оболонки до агресивної дії соляної кислоти та пепсину, що зумовлює розвиток ерозивно-виразкових уражень. Крім того, НПЗЗ можуть чинити прямий місцевий ушкоджувальний вплив на епітелій шлунка, посилюючи проникність слизової оболонки та сприяючи розвитку запалення.

Клінічно це проявляється підвищеним ризиком диспепсичних явищ, гастриту, виразкової хвороби та шлунково-кишкових кровотеч, які можуть мати як прихований, так і масивний характер. Ризик ускладнень зростає при тривалому застосуванні, високих дозах препарату, а також у пацієнтів із факторами ризику, такими як літній вік, наявність виразкової хвороби в анамнезі, одночасне застосування глюкокортикостероїдів, антикоагулянтів або інших НПЗЗ.

У зв’язку з цим застосування мефенамінової кислоти потребує обережності, особливо в пацієнтів групи ризику, а в окремих випадках може вимагати супутньої гастропротекторної терапії.

Нефротоксичні ефекти пов’язані з порушенням регуляції ниркового кровотоку і є клінічно значущими, особливо у пацієнтів літнього віку та при тривалому застосуванні. Особливістю мефенамінової кислоти є також наявність рідкісних, але тяжких гематологічних реакцій, що підкреслює необхідність фармаконагляду.

Згідно з даними регуляторних органів, у ряді країн застосування мефенамінової кислоти обмежене чіткими рекомендаціями щодо тривалості лікування та протипоказань. З фармакоепідеміологічної точки зору препарат демонструє тенденцію до зниження частоти призначень на користь НПЗЗ з більш сприятливим профілем безпеки.

Отримані літературні дані свідчать, що мефенамінову кислоту доцільно розглядати не лише як лікарський засіб, але і як модельний препарат, що ілюструє еволюцію підходів до оцінки співвідношення користі та ризику у групі НПЗЗ. З фармацевтичної точки зору препарат не може бути віднесений до засобів першої лінії, однак зберігає обмежене значення для короткочасного застосування за умови ретельного відбору пацієнтів.

Висновки

1. Мефенамінова кислота є класичним неселективним НПЗЗ із багатокомпонентною фармакодинамікою.
2. Препарат демонструє ефективність при лікуванні больових та запальних синдромів легкого і помірного ступеня.
3. Основним фактором, що обмежує застосування, є несприятливий профіль безпеки, насамперед гастроінтестинальна та нефротоксичність.
4. У сучасній фармакотерапії мефенамінова кислота не належить до препаратів першої лінії.
5. Препарат має методологічне значення як приклад оцінки безпеки та раціональності застосування неселективних НПЗЗ.

Список використаних джерел

1. Aggarwal, K. K., Woei Chong, Y., Sharma, R., et al. (2021). Repurposing mefenamic acid in the management of COVID-19. Journal of the Indian Medical Association, 119, 16–23.
2. Derzhavnyi formuliar likarskykh zasobiv. (2022). Ministry of Health of Ukraine, Central Formulary Committee, State Expert Center. Retrieved from https://dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/
3. Gambhir, A., Tamboli, S., Prasad, S. M., & Inamdar, N. R. (2021). Pyrogenic cytokines mediated pathophysiology of fever and role of mefenamic acid in pediatric practice. Indian Journal of Clinical Practice, 32, 229–236.
4. Guzman-Esquivel, J., et al. (2022). Effectiveness of mefenamic acid in COVID-19 treatment.
5. Khalatkar, V., et al. (2025). Effectiveness and safety of mefenamic acid oral suspension.
6. Kasture, P., Mehta, K., & Gowda, A. (2022). Inflammasome, inflammation, infection and mefenamic acid. Journal of the Association of Physicians of India, 70, 11–12.
7. Pareek, R. P. (2020). Use of mefenamic acid as a supportive treatment of COVID-19: A repurposing drug. International Journal of Scientific Research, 9, 69–73.
8. Starchenko, H. Yu., & Struk, O. A. (2024). Analiz zharoznyzhuvalnykh LZ u ditei [Analysis of antipyretic medicines in children].
9. Zupanets, I., Chernykh, V., Popov, S., et al. (2016). Farmatsevtychna opika: Praktychnyi posibnyk [Pharmaceutical care: Practical guide] (I. Zupanets & V. Chernykh, Eds.). Farmatsevt Praktyk.