

Амтолметин гуацил — нестероїдний протизапальний препарат з гастропротекторними властивостями

Несприятливий вплив нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) на шлунково-кишковий тракт (ШКТ) є одним із найпоширеніших побічних ефектів ліків у популяції. Гастротоксичність НПЗП не лише знижує прихильність пацієнтів до лікування, а й може спричиняти фатальні шлунково-кишкові кровотечі [1]. Амтолметин гуацил (АМГ) – некислотний естеревий прекурсор толметину, який чинить протизапальну, безпечну та жарознижувальну дію як представник класу НПЗП, але на відміну від неселективних молекул цієї групи має гастропротекторні властивості. Механізми та клінічні ефекти АМГ розглянуто в цьому огляді.

АМГ як і більшість НПЗП інгібує два ізоферменти цикло-оксигенази – ЦОГ-1 та ЦОГ-2, тим самим спричиняє пригнічення біосинтезу простагландинів. Активний метаболіт толметин, який утворюється з АМГ під дією естераз плазми крові, частково відповідає за протизапальний ефект препарату. В клінічних дослідженнях АМГ не поступався за якістю протизапальної та знеболювальної дії іншим НПЗП, з якими порівнювався. АМГ уперше був представлений на італійському ринку та схвалений для лікування ревматоїдного артриту, остеоартриту, позасуглобового ревматизму й післяопераційного болю [2].

В Україні єдиний лікарський засіб на основі АМГ представлено під назвою Найзилат від компанії «Др. Реддіс Лабораторіз». Найзилат має такі показання: больовий та запальний синдром при захворюваннях опорно-рухового апарату: в разі остеоартриту, ревматоїдного артриту; за посттравматичного болю.

Гастропротекторні механізми АМГ

Для пацієнтів, які змушені тривало приймати протизапальні засоби для лікування ревматичних захворювань, питання гастробезпеки стає надважливим. Перед лікарями постає споконвічна терапевтична дилема: як продовжити лікування і уникнути виразки шлунка? Із впровадженням АМГ з'явилася реальна альтернатива традиційним НПЗП для тривалого прийому. Гастропротекторні ефекти АМГ стали предметом ретельного вивчення.

Активізація синтезу NO

Хоча механізм ураження ШКТ під дією НПЗП залишається не до кінця зрозумілим, дослідники припускають, що ці ефекти пов'язані з пригніченням вивільнення простагландинів з епітеліальних клітин слизової оболонки [3, 4]. Зниження кровотоку та ішемізація слизової оболонки шлунка вважаються найбільш ранніми процесами утворення виразки. Саме тому вазодилататори, як-от простагландини й оксид азоту (NO), відіграють важливу роль у гастропротекції [2].

Майже всі НПЗП подразнюють слизову оболонку шлунка та сприяють утворенню виразок на її поверхні, блокуючи захисну дію простагландинів [1, 2]. Експериментальні дослідження показали, що АМГ, навпаки, чинить захисну дію на слизову оболонку шлунка. В піддослідних тварин АМГ навіть при внутрішньошлунковому введенні не спричиняв ушкоджень слизових оболонок після гострого чи повторного лікування, тоді як його метаболіт толметин зумовив ушкодження шлунка після обох варіантів лікування. Гістологічні дослідження продемонстрували, що АМГ (на відміну від класичних НПЗП) не викликав геморагічних або некротичних уражень, навіть при введенні в шістькратно вищих дозах, ніж ті, які необхідні для пригнічення запалення. В експериментах також вимірювали вміст NO і малонового діальдегіду (MDA), активність синтази оксиду азоту (NOS) і супероксиддисмутази (SOD) у гомогенатах тканин шлунка. В такий спосіб було встановлено, що механізмами гастропротекторної дії АМГ є його антиоксидантна активність та індукція синтезу NO, завдяки чому покращуються кровообіг і трофіка слизової оболонки [5].

Ваніловий фрагмент у молекулі

Гастропротекторний ефект АМГ може пояснюватися наявністю в його молекулі ванілового фрагмента, здатного стимулювати рецептори до капсаїцину, наявні в усьому ШКТ. Чутливі до капсаїцину нервові закінчення відіграють певну роль у механізмах захисту шлунка, які протидіють несприятливому впливу ульцерогенів. Стимуляція цих хеморецептивних нервових закінчень супроводжується виділенням кальцитонін-ген-зв'язаного пептиду (CGRP) і оксиду азоту

[6]. Ваніловий залишок у молекулі АМГ через стимуляцію капсаїцинових рецепторів спричиняє вивільнення CGRP і подальше збільшення продукції NO. В такий спосіб урівнюється згубний вплив виснаження гастропротекторних простагландинів через інгібування ЦОГ. Захист слизової досягається шляхом пригнічення секреції соляної кислоти, підвищення вироблення бікарбонату та стимуляції кровотоку, причому всі ці механізми опосередковані збільшенням виробництва CGRP і NO [2].

Незважаючи на те що АМГ впливає на капсаїцинові рецептори, він не демонструє подразливого ефекту, типового для капсаїцину, оскільки в своїй структурі містить лише ваніловий фрагмент, а не молекулярний полюс, що відповідає за подразнення [7].

Інгібування нейтрофілів

Нейтрофіли беруть участь у процесах запалення в різних тканинах, у т.ч. і в шлунку, тому інший механізм, що пояснює гастропротекторну дію АМГ, пов'язаний зі зменшенням накопичення нейтрофілів у слизовій оболонці. В дослідженні Coruzzi та співавт. були отримані докази того, що АМГ знижує кількість та/або функцію нейтрофілів у слизовій оболонці шлунка, ймовірно, за рахунок інгібування мієлопероксидази (МПО). В їхньому експерименті відзначалося значне підвищення активності МПО в слизовій оболонці шлунка щурів після токсичного впливу етанолу. Попереднє введення тваринам АМГ (100 мг/кг внутрішньошлунково) знижувало рівні МПО до тих, що спостерігалися в контрольних тварин. Уведення АМГ само собою (без моделювання запалення) не впливало на інфільтрацію нейтрофілів [8].

Ефективність та гастробезпека АМГ у клінічних дослідженнях

Експериментальні спостереження свідчили про те, що АМГ може характеризуватися високою шлунковою переносимістю в людей. Зрештою, рандомізовані клінічні дослідження (РКД), в яких порівнювали АМГ з іншими НПЗП, підтвердили цю гіпотезу.

АМГ vs диклофенак

Логічно, що першим препаратом порівняння став диклофенак, який є одним із найзастосовуваніших НПЗП для тривалого лікування ревматичних захворювань. Bianchi Rogo та співавт. залучили до випробування 64 пацієнтів віком 18-80 років, які страждали на ревматоїдний артрит >6 міс і мали функціональний клас I, II або III за класифікацією Американської колегії ревматологів. Пацієнтів рандомізували на прийом АМГ або диклофенаку протягом 4 тиж. Середній бал ендоскопічної оцінки ушкодження слизової оболонки шлунка за результатами терапії становив 0 (діапазон 0-4) у пацієнтів, які отримували АМГ, і 2 (діапазон 0-4) у хворих, котрі отримували диклофенак (відмінності статистично значущі при $p=0,005$). 16 із 32 хворих (50%) групи АМГ мали нормальні оцінки стану гастродуоденальної зони, тоді як у групі диклофенаку таких пацієнтів було лише 8 із 32 (25%; $p<0,05$). Серед хворих із виразковою хворобою в анамнезі рецидив ураження шлунка (3-4 бали) спостерігався у 18% випадків у групі АМГ і в 53% у групі диклофенаку ($p<0,05$). Автори дійшли висновку, що АМГ ефективно контролював симптоми ревматоїдного артриту з дуже обмеженою токсичністю для шлунка, а також зрозуміли, що препарат може стати альтернативою наявним засобам лікування, особливо для пацієнтів групи ризику, як-от хворі з ревматоїдним артритом, котрі одночасно потребують стероїдів і препаратів другого ряду, чи для пацієнтів із виразковою хворобою в анамнезі [9].

АМГ vs целекоксиб

Селективні інгібітори ЦОГ-2 (коксиби) вважаються безпечнішими за традиційні НПЗП для ШКТ. У пацієнтів із ревматоїдним артритом АМГ і целекоксиб виявилися еквівалентними, демонструючи зіставну безпеку для шлунка та терапевтичну ефективність. Це було показано в 24-тижневому рандомізованому подвійному сліпому багатоцентровому дослідженні за участю 235 пацієнтів [10]. Кожен хворий отримував 600 мг АМГ 2 р/день або 200 мг целекоксибу. Оцінку безпеки проводили за допомогою ендоскопії верхніх відділів ШКТ, оцінки шлунково-кишкових симптомів, електрокардіографії, лабораторних досліджень крові та сечі, реєстрації побічних явищ. Оцінку ефективності проводили за індексом відповіді Американської колегії ревматологів (ACR-20). У результаті ані АМГ, ані целекоксиб не спричинили погіршення початкових показників гастродуоденальної ендоскопії. Відсоток пацієнтів із нормальними показниками стану слизових оболонок суттєво не змінився після лікування обома препаратами, був практично ідентичним у групі АМГ (75,29%) і збільшився із 75,79 до 77,66% у групі целекоксибу. Крім того, оцінка інших параметрів безпеки не виявила жодної різниці між двома групами лікування. Терапевтична ефективність була еквівалентною в обох групах, без статистичної різниці між двома препаратами в усіх інтервалах часу [10]. Отже, АМГ може бути альтернативою целекоксибу при тривалому лікуванні ревматоїдного артриту.

Переконливі переваги АМГ, отримані в метааналізі

Найвищий рівень доказовості мають метааналізи РКД, які підбивають підсумки клінічної програми вивчення лікарського засобу та допомагають зробити неупереджені висновки щодо його ефективності й безпеки. В метааналіз Marcolongo та співавт. загалом увійшло 18 РКД за участю 780 пацієнтів із ревматоїдним артритом, остеоартритом та іншими захворюваннями із суглобовим синдромом [11]: 4 РКД, у яких порівнювали АМГ із диклофенаком, 5 РКД – із толметином, 2 РКД – з індометацином, 2 РКД – із напроксеном, 2 – з піроксикамом, 2 – з дифлунісалом, 1 – з ібупрофеном і флурбіпрофеном. За результатами метааналізу частота побічних явищ з боку ШКТ і раннього припинення лікування була нижчою в пацієнтів, які отримували АМГ, порівняно з диклофенаком, індометацином, напроксеном та ібупрофеном. У пацієнтів із ревматоїдним артритом частота побічних ефектів становила 5,8% у групах застосування АМГ проти 25,8% у групах інших НПЗП. Відповідні показники для хворих з іншими захворюваннями становили 3,9 і 25,7% для АМГ та інших НПЗП. Загальне відношення шансів побічних ефектів для АМГ порівняно з усіма іншими препаратами становило 0,2 (95% довірчий інтервал (ДІ) від 0,1 до 0,3). Відношення шансів для тяжких уражень слизової оболонки шлунка становило 0,3 (95% ДІ від 0,1 до 0,7), а для легких і тяжких уражень – 0,1 (95% ДІ від 0,1 до 0,4). Вузькі межі ДІ свідчать про стійку та відтворену в різних дослідженнях перевагу АМГ, отже, автори дійшли однозначного висновку про те, що шлункова переносимість АМГ є кращою, ніж в інших НПЗП [11].

Зрештою, огляд літератури переконливо свідчить про те, що шлункова переносимість АМГ є кращою, ніж у більшості популярних НПЗП. Ідеальний протизапальний засіб має ефективно контролювати запалення шляхом адекватного інгібування простагландинів і водночас бути щадним до ШКТ. Можна стверджувати, що АМГ наближається до цього ідеалу завдяки унікальним як для неселективного НПЗП гастропротекторним властивостям. У цьому полягає його клінічна перевага для пацієнтів, яким показана тривала протизапальна терапія.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

Огляд підготовлено за підтримки компанії «Др. Реддіс Лабораторіз» для надання професійної інформації спеціалістам у сфері охорони здоров'я. Містить інформацію про лікарський засіб (інформація про який також наведена в супутньому інфоблоці, див.).

NL-07-11-2022-Rx1-7.1 ч. 1

НАЙЗИЛАТ

АМТОЛМЕТИН ГУАЦИЛ 600 МГ № 10

Особливий НПЗЗ:

амтолметин
допомагає
усунути біль,
захищає шлунок*



Показання:
больовий та запальний синдром при
остеоартриті, ревматоїдному артриті¹



**Найзилат – НПЗП
з гастропротективним
ефектом¹**



ДО
Приймати
натщесерце
(до їди)¹



**По 1 таблетці
1-2 раза на добу¹**

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Найзилат. Доступ за посиланням: [http://www.drz.com.ua/ibp/lz_www.nsf/id/39399565ECBEB8C8C22585DD0040B63E/\\$file/UA121590101_3DA2.mht](http://www.drz.com.ua/ibp/lz_www.nsf/id/39399565ECBEB8C8C22585DD0040B63E/$file/UA121590101_3DA2.mht). НПЗП – нестероїдний протизапальний препарат.

* мається на увазі поєднання полегшення суглобового болю внаслідок дії амтолметину гуацилу з можливістю реалізації гастропротективної властивості. Згідно інструкції Найзилат, захисні ефекти зумовлені, як мінімум, двома шляхами: підвищується рівень антиоксидантних ензимів у слизовій оболонці шлунка; в той же час зменшується рівень супероксид-аніонів, пероксинітриду або пероксихлориду та малонового діальдегіду; один з метаболітів амтолметину гуацилу – гваякол (2-метоксифенол) – підвищує рівень шлункової синтази оксиду азоту (NO), що грає суттєву роль в механізмах захисту гастродуоденальної слизової оболонки.

Склад: 1 таблетка містить амтолметину гуацилу 600 мг. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг, по 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні лікарські засоби. Код АТХ M01A. **Фармакологічні властивості.** Амтолметин гуацил – нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ) із протизапальним, знеболювальним та жарознижувальним ефектом, що зумовлено пригніченням синтезу простагландинів за рахунок неселективного інгібування ензимів циклооксигенази (ЦОГ), але, на відміну від традиційних НПЗЗ, за рахунок своєї структури забезпечує гастропротекторний, антисекреторний, антиоксидантний ефекти. **Показання.** Больовий та запальний синдром при захворюваннях опорно-рухового апарату: при остеоартриті, ревматоїдному артриті; при посттравматичному болю. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до амтолметину, толметину; повне або неповне поєднання бронхіальної астми, рецидивуючого поліпозу носа або навколососових пазух і непереносимості ацетилсаліцилової кислоти та інших нестероїдних протизапальних препаратів; ерозивно-виразкові зміни слизової оболонки шлунка і 12-палої кишки, активна шлунково-кишкова кровотеча; цереброваскулярна або інша кровотеча. Діти – протипоказано. **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати внутрішньо натщесерце. Рекомендована доза препарату дорослим – по 1 таблетці 1-2 рази на добу. **Побічні реакції.** З боку травної системи: завдяки гастропротекторним властивостям амтолметину гуацилу застосування препарату забезпечує мінімальний ризик проявів побічних реакцій у шлунково-кишковому тракті; рідко поширені – нудота, блювання, діарея, диспепсія, абдомінальний біль. **Категорія відпуску.** За рецептом. РС ЛЗ № UA/12159/01/01 Наказ МОЗУ № 543 від 19.05.2017 р. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др. Реддіс Лабораторіс», Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173. Інформація про лікарський засіб призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтеся з повним текстом інструкції до медичного застосування.

Dr.Reddy's