О.Б. Яременко, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Ревматологія», завідувач кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету,
Г.М. Микитенко, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Нові можливості підвищення безпеки лікування нестероїдними протизапальними препаратами: у фокусі захист шлунково-кишкового тракту, нирок та суглобів

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) – лікарські засоби, які найчастіше застосовуються при запальних і дегенеративних захворюваннях суглобів. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я – ВООЗ (А.П. Викторов, 2009; Є. Лукьянчук, 2015) близько 20% населення світу регулярно приймають НПЗП. Завдяки поєднанню протизапальної, знеболювальної та жарознижувальної дії ця група препаратів має переваги порівняно з іншими аналгетичними засобами, такими як парацетамол та опіоїди, що робить їх препаратами вибору для усунення болю при більшості захворювань опорно-рухової системи.

О.Б. Яременко

Головні проблеми, які виникають під час прийому НПЗП, – гастроентерологічні, нефротоксичні побічні ефекти, тромботичні ускладнення з боку серцево-судинної системи та потенційно негативний вплив на метаболізм суглобового хряща. Найчастіше серед побічних ефектів НПЗП реєструють ускладнення з боку травної системи. Так, за даними зарубіжних авторів, прийом НПЗП супроводжується розвитком диспептичних явищ у 30-40% хворих, ерозивно-виразкових уражень шлунково-кишкового тракту (ШКТ) – у 10-20%, кровотеч та перфорацій – у 2-5% пацієнтів (IASP Committee on Taxonomy, 2012; С.С. Сологова, М.Л. Максимов, 2014).

Причиною гастродуоденопатій є не лише місцева подразнювальна дія НПЗП на слизову оболонку ШКТ, а й насамперед інгібування ізоферменту-1 циклооксигенази (ЦОГ-1), відповідальної за синтез простагландинів. Найбільша гастротоксичність, за даними метааналізу (L.A. Garcia Rodriguez, S. Hernandez-Diaz, 2001), притаманна кетопрофену, піроксикаму та індометацину (табл. 1).

Таблиця 1. **Ризик виникнення ускладнень з боку верхніх відділів ШКТ на тлі прийому різних НПЗП (дані метааналізу)**

Препарат	Кількість проаналізованих робіт	Відносний ризик (M±m)
Ібупрофен	11	1,0±0
Диклофенак	8	2,3±0,5
Фенопрофен	2	3,5±1,2
Ацетилсаліцилова кислота	6	4,8±0,5
Напроксен	10	7,0±0
Індометацин	11	8,0±0
Піроксикам	10	9,0±0
Кетопрофен	7	10,3±0,5

У клінічній практиці у пацієнтів, які приймають НПЗП, спостерігається ураження не тільки верхніх відділів ШКТ, а й кишечнику. Так, за даними різних авторів, частота ентеропатій коливається в межах 16-88% випадків (D.Y. Graham et al., 2005; L. Maiden et al., 2007; C.J. Hawkey et al., 2008; T. Matsumoto et al., 2008).

Навіть застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2, у тому числі у поєднанні з гастропротекторами (мізопростол) та інгібіторами протонної помпи, повністю не вирішує проблему безпеки зазначеного класу препаратів. На цьому наголошується в Кокранівському огляді (2011) 39 рандомізованих клінічних досліджень (РКД) із попередження НПЗП-індукованих виразок верхніх відділів ШКТ за допомогою мізопростолу, антагоністів H_2-рецепторів та інгібіторів протонної помпи (A. Rostom et al., 2011). Передусім це стосується повторних виразкових кровотеч. Саме тому в рекомендаціях Американської колегії гастроентерологів з профілактики НПЗП-залежних виразкових ускладнень (F.L. Lanza et al., 2009) пропонується особам з високим ризиком розвитку шлунково-кишкових ускладнень призначати селективні інгібітори ЦОГ-2 з подвоєною дозою інгібіторів протонної помпи.

Можливий підхід до покращення профілю шлунково-кишкової безпеки на тлі лікування НПЗП пов'язаний із появою нового класового представника з оригінальним механізмом дії – амтолметину гуацилу (АМГ).

Амтолметин гуацил – лікарський засіб, що за хімічною структурою є похідним фенілоцтової кислоти. Завдяки комбінованій будові молекули АМГ, на відміну від інших НПЗП, не викликає ураження слизової оболонки шлунка, незважаючи на пригнічення обох ізоферментів циклооксигенази – ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Наявність у молекулі препарату ванілінової групи сприяє активації репаративних процесів у слизовій оболонці шлунка. Метаболіт АМГ гваякол шляхом пригнічення інгібіторів шлункової синтази оксиду азоту (NO) зумовлює підвищення рівня NO. АМГ стимулює периферичні рецептори капсаїцину, що зумовлює місцеву знеболювальну дію, а також індукує синтез пептиду, який кодується геном кальцитоніну, що призводить до підвищення вивільнення NO у слизовій оболонці ШКТ. АМГ стимулює синтез бікарбонату – основного лужного буфера шлункового соку, а також гальмує перекисне окислення ліпідів, що знижує секрецію соляної кислоти й забезпечує прискорення регенераторних процесів у слизовій оболонці ШКТ (E. Tubaro et al., 2000; G. Coruzzi et al., 2002). Крім того, АМГ має пригнічувальний вплив на тромбоцитарну агрегацію (E. Tubaro et al., 2001), що сприяє вищій безпеці застосування цього препарату у пацієнтів із множинними факторами серцево-судинного ризику.

АМГ швидко та повністю всмоктується при пероральному застосуванні і добре проникає у більшість тканин організму. Найбільша концентрація препарату зосереджується на стінках органів ШКТ. Після всмоктування АМГ швидко розпадається шляхом гідролізу до толметину, толметину-гліцинаміду та гваяколу. АМГ майже повністю зв'язується з білками плазми крові і переноситься до печінки, де відбувається насамперед окислення метильної групи толметину. Препарат виводиться переважно із сечею, меншою мірою – із калом та жовчю. Період напіввиведення препарату становить 5 год, повне виведення АМГ відбувається протягом 24 год.

Розробники препарату вважають основною відмінністю АМГ від традиційних НПЗП його здатність підвищувати синтез NO в стінці ШКТ та пригнічувати перекисне окислення ліпідів, що сприяє прискоренню репаративних процесів у слизовій оболонці шлунка. Крім того, на відміну від інших НПЗП АМГ має метал-хелатну активність (більш виражену, ніж у целекоксибу), що позитивно впливає на метаболізм суглобового хряща (M. Kirkova et al., 2007).

Для слизової оболонки шлунка NO є фундаментальним чинником захисту, який «дублює» протекторні властивості простагландинів і забезпечує з ними односпрямований ефект. NO стимулює секрецію слизу, інгібує адгезію лейкоцитів до ендотелію, регулює мікроциркуляцію. В експериментальному дослідженні продемонстровано, що NO послаблює ульцерогенну дію агентів, які пошкоджують слизову оболонку, сприяє загоєнню індукованої виразки (J.L. Wallace, D.N. Granger, 1996; T. Brzozowski et al., 2005).

За ефективністю АМГ не поступається іншим НПЗП, що підтверджено результатами експериментальних та клінічних досліджень. Так, згідно з даними аналізу, проведеного P.G. Bianchi і співавт., ефективність АМГ та іншого часто застосовуваного представника НПЗП – диклофенаку – у хворих на остеоартроз (ОА) була приблизно однаковою за кількістю болючих, набряклих суглобів, функціональним індексом непрацездатності (P.G. Bianchi et al., 1999). Інші дослідники (A. Tavella, G. Ursini, 1997) також порівнювали ефективність нового препарату і диклофенаку у 50 хворих з вираженим м'язово-скелетним болем. Інтенсивність болю оцінювали за 5-бальною шкалою (від 0 до 4 балів). Виявилося, що АМГ не поступається, а за деякими параметрами (динаміка болю у спокої, під час руху; ступінь вираження функціональних порушень через місяць терапії) навіть переважає препарат порівняння.

За протизапальною та знеболювальною дією АМГ не поступався і піроксикаму: ефективність лікування досліджуваними препаратами за візуально-аналоговою шкалою була співставною при оцінюванні самим хворим (48,2±27,0 порівняно з 54,6±27,7) та лікарем (48,8±27,8 порівняно з 54,8±27,2; p>0,05) (F. Montrone et al., 2000).

У довготривалому дослідженні ефективності АМГ у хворих на ревматоїдний артрит (РА) порівняно із селективним інгібітором ЦОГ-2 целекоксибом (Z. Jajic et al., 2005) взяли участь 235 пацієнтів, 180 з яких завершили дослідження. 85 осіб отримували АМГ у дозі 600 мг 2 рази на добу, 95 хворих – целекоксиб 200 мг/добу протягом 24 тижнів. Ефективність лікування РА оцінювали за індексом Американської колегії ревматологів – ACR-20. Обидва препарати виявились однаково ефективними через 4, 12 і 24 тижні терапії.

Принципове значення має наведений нижче аналіз переносимості АМГ порівняно з іншими представниками НПЗП.

Шлунково-кишкова безпека АМГ

За даними різних літературних джерел, АМГ має кращу переносимість, ніж інші НПЗП (диклофенак, індометацин, напроксен, ібупрофен та ін.). Було показано як in vitro, так і in vivo, що частота небажаних лікарських реакцій і випадків раннього припинення лікування є значно нижчою при використанні АМГ порівняно з іншими НПЗП. Так, експериментально було вивчено дію АМГ на слизову оболонку ШКТ шляхом внутрішньошлункового введення препарату в дозі 50-300 мг/кг. Було виявлено, що на відміну від класичних НПЗП АМГ не викликає пошкоджень слизової оболонки шлунка щурів ані після короткого, ані після 2-тижневого курсу застосування (G. Bertaccini, G. Coruzzi, 1998; C. Pisano et al., 1999). За допомогою методу електронної мікроскопії доведено, що на тлі прийому АМГ мікроциркуляція в судинах шлунка зберігається без змін, прояви застою в судинах не спостерігаються. Більше того, ознак адгезії лейкоцитів до ендотелію судин не реєстрували (J.L. Wallace, 1992). Наведені дані свідчать про відсутність пошкоджувального впливу АМГ на ШКТ, адже адгезія нейтрофілів з подальшою оклюзією судин і вивільненням вільних радикалів вважається маркером НПЗП-індукованих гастроентеропатій (J.L. Wallace, 1993).

Китайські дослідники, вивчаючи гастропротекторний механізм АМГ в експериментах на щурах, дійшли висновку, що відсутність ушкодження слизової оболонки ШКТ на тлі прийому АМГ пов'язана з його антиоксидантними властивостями та місцевою активацією синтезу NO (Y.H. Li et al., 2004).

Ще одним методом вивчення захисної дії АМГ на шлунок було визначення трансмукозальної різниці потенціалів, що, на думку C. Pisano (1999), відображає цілісність слизового бар'єра. На відміну від інших НПЗП АМГ при інтрагастральному введенні не призводив до будь-яких змін у різниці потенціалів, що було розцінено як відсутність пошкоджувального впливу на слизову оболонку ШКТ.

Саме за рахунок синтезу NO в слизовій оболонці шлунка цей препарат може врівноважувати негативні наслідки пригнічення продукції ендогенних простагландинів при інгібуванні ЦОГ (R. Marcolongo et al., 1999; E. Tubaro et al., 2000; G. Morini et al., 2003). Значущою перевагою дії АМГ є вибіркова (шлункова), а не системна активація NO-синтази, що сприяє попередженню численних, інколи шкідливих біологічних ефектів NO в інших тканинах та органах.

Ще однією важливою властивістю препарату є здатність суттєво пом'якшувати пошкоджувальний вплив інших НПЗП на слизову оболонку шлунка. Так, порівняно з плацебо або толметином на тлі введення АМГ у лабораторних тварин було виявлено достовірне дозозалежне зменшення ступеня вираження ульцерації, викликаної прийомом індометацину (R. Marcolongo et al., 1999; C. Pisano et al., 1999; G. Coruzzi et al., 2002; M. Kirkova et al., 2007).

У дослідженні E. Tubaro і співавт. (2003) для АМГ було показано дозозалежне пригнічення стимульованої шлункової секреції, тобто він виявився досить ефективним антисекреторним засобом. Враховуючи ентеропротекторні та протизапальні властивості АМГ в експериментальних дослідженнях, автори вбачають доцільним застосування цього препарату і для лікування хронічних запальних захворювань кишечнику, зокрема хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту.

У 1999 році було опубліковано метааналіз 18 РКД (сумарна кількість пацієнтів – 780) тривалістю від 1 до 6 міс, у яких вивчалася частота розвитку побічних ефектів при використанні АМГ і традиційних НПЗП (диклофенак, толметин, піроксикам, індометацин). Загалом ускладнення на тлі прийому нового препарату виникали набагато рідше,

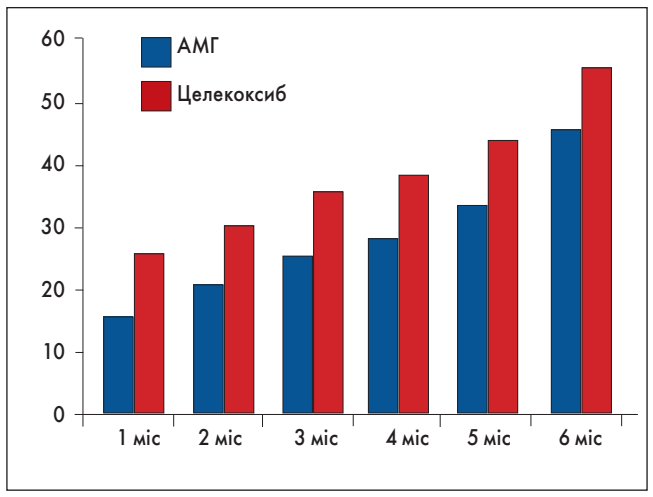

Рис. 1. Кумулятивна частота розвитку гастроентерологічних ускладнень (%) у групах хворих, що приймали АМГ чи целекоксиб

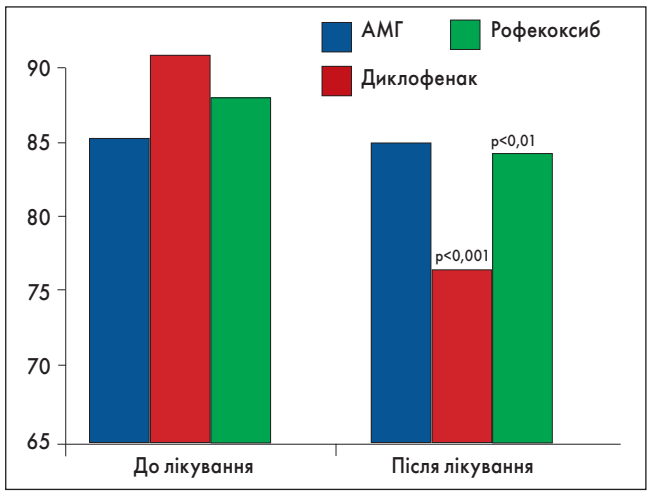

Рис. 2. Кліренс креатиніну на тлі прийому АМГ, диклофенаку чи рофекоксибу (мл/хв)

Примітка: p – відмінності порівняно з вихідними значеннями.

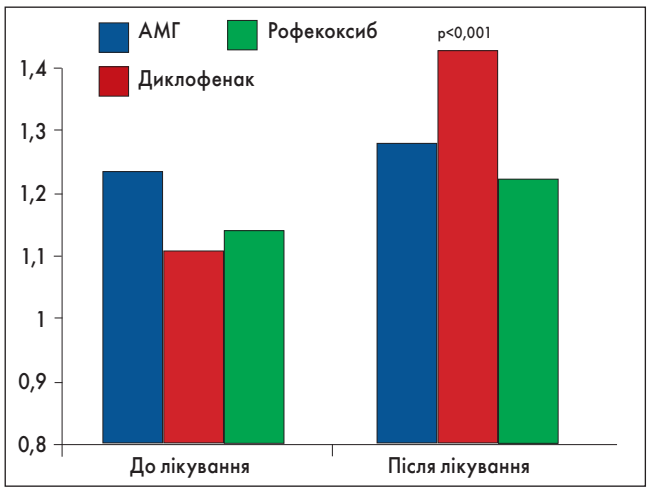

Рис. 3. Рівень креатиніну на тлі прийому АМГ, диклофенаку чи рофекоксибу (мг/дл)

Примітка: p – відмінності порівняно з вихідними значеннями.

ніж у контрольних групах: відношення шансів (ВШ) для їх розвитку становило 0,2 (0,1-0,3); ризик появи ускладнень з боку ШКТ був утричі меншим, ніж для інших НПЗП (ВШ – 0,3 (0,1-0,7). У трьох РКД (n=92) безпека застосування АМГ оцінювалася за результатами ендоскопії верхніх відділів ШКТ. Препаратами порівняння були індометацин, толметин і диклофенак. Як з'ясувалося, лише у кількох хворих, які отримували АМГ, розвинулися незначні зміни слизової оболонки – поодинокі геморагії або ерозії, тоді як прийом традиційних НПЗП викликав появу ерозій і виразок майже у половини учасників досліджень (R. Marcolongo et al., 1999).

Нещодавно опублікований (A. Garg et al., 2016) метааналіз РКД за період 1985-2015 рр. підтвердив гастропротекторний ефект АМГ порівняно з іншими НПЗП у пацієнтів з остеоартритом або РА. Згідно з результатами метааналізу частота розвитку побічних ефектів була співставною для АМГ та інших НПЗП (диклофенаку, целекоксибу, піроксикаму), однак кількість серйозних небажаних реакцій (у тому числі виразок дванадцятипалої кишки після лікування) була істотно нижчою в групі АМГ. Автори дійшли висновку, що ефективність АМГ була співставною з такою інших НПЗП, тоді як гастроінтестинальна безпека була вищою в АМГ.

В іншому аналізі вивчалася безпека застосування АМГ порівняно з диклофенаком та мізопростолом на тлі токсичного впливу алкоголю у здорових добровольців (G. Riezzo et al., 2001). Виявлено, що АМГ здатний нормалізувати алкоголь-індуковану шлункову дизритмію, на відміну від диклофенаку, що пов'язано з особливостями його гастропротекторної дії. АМГ ефективно усував порушення моторики верхніх відділів ШКТ у здорових добровольців, які отримали в якості подразнювального агента 40-80 мг чистого етилового спирту. Його ефект практично не відрізнявся від дії мізопростолу, який, як відомо, є потужним гастропротектором з доведеним лікувальним потенціалом. При цьому прийом диклофенаку та плацебо значно посилював розлади функції ШКТ, викликані застосуванням етилового спирту.

Дослідження P.G. Bianchi і співавт. (1999) було присвячено вивченню ефективності та токсичності АМГ у дозі 600 мг/добу порівняно зі стандартним НПЗП диклофенаком у дозі 150 мг/добу. Було показано, що формування виразок шлунка відбувається значно рідше при застосуванні АМГ як у пацієнтів без виразкового анамнезу (у 3% випадків) порівняно з використанням диклофенаку (у 25% випадків), так і в осіб з наявністю виразок шлунка в минулому (18 порівняно з 53%, p<0,05). За ефективністю препарати були співставними. Автори вбачають за доцільне рекомендувати АМГ для лікування запальних захворювань суглобів, особливо за наявності виразкового анамнезу, у разі одночасної потреби в прийомі глюкокортикоїдів та базисних препаратів.

Результати іншого клінічного контрольованого рандомізованого дослідження з вивчення переносимості АМГ (600 мг/добу) та піроксикаму (20 мг/добу) у пацієнтів з ОА також свідчать, що переносимість АМГ є кращою порівняно з такою піроксикаму: клінічне поліпшення спостерігалося в обох групах, однак частота відміни препаратів у зв'язку з розвитком побічних ефектів з боку ШКТ була в 4,5 раза нижчою на тлі прийому АМГ (F. Montrone et al., 2000).

Також було здійснено порівняльну оцінку АМГ з найбезпечнішим з гастроентерологічних міркувань НПЗП – целекоксибом. Дослідження тривало 24 тижні, у ньому взяли участь 180 хворих на РА. Пацієнти отримували АМГ в дозі 1200 мг або целекоксиб у дозі 400 мг, усім обстежуваним як до, так і після курсу лікування проводили ендоскопічне дослідження ШКТ (езофагогастродуоденоскопію – ЕГДС). Під час оцінювання даних ЕГДС та гастроінтестинальних симптомів не було виявлено статистично значущої різниці в групах, які застосовували АМГ або целекоксиб (рис. 1), хоча при аналізі синдрому диспепсії (дискомфорт і біль в епігастрії) через 4 тижні проведення терапії вона зустрічалася значно рідше на тлі прийому АМГ. Отже, АМГ за рівнем шлунково-кишкової переносимості не поступався целекоксибу. Ефективність обох препаратів була співставною (Z. Jajic et al., 2005).

Печінкова безпека

У роботі M. Kirkova і співавт. (2007), присвяченій вивченню впливу АМГ на перекисне окислення ліпідів і антиоксидантну ферментну систему, експериментально було продемонстровано здатність АМГ, на відміну від індометацину, нівелювати пошкоджувальний вплив етанолу та 2,4,6-трінітробензолсульфонової кислоти на печінку і ШКТ. Автори припустили, що гепатопротекторна активність АМГ зумовлена пригніченням вільнорадикального пошкодження, спричиненого етанолом чи трінітробензолсульфоновою кислотою.

Продовження на стор. 58.

Перший* неселективний НПЗП з гастропротекцією
для тривалої терапії остеоартриту і ревматоїдного артриту

Dr.Reddy's

НАЙЗИЛАТ
АМТОЛМЕТИН ГУАЦИЛ 600 МГ

Витяг з інструкції до медичного застосування

Склад:
діюча речовина: 1 таблетка містить амтолметину гуацилу 600 мг;
Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні лікарські засоби.
Код АТС М01А.
Клінічні характеристики.
Показання.
Больовий та запальний синдром при захворюваннях опорно-рухового апарату: при остеоартриті, ревматоїдному артриті; при посттравматичному болю.
Протипоказання.
гіперчутливість до амтолметину, його метаболітів та/або до будь-якого зі складових препарату, а також пацієнтам, у яких інші нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) провокували алергічні реакції та ін.
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, диспепсіят та ін.
Передозування.
Невідомі випадки передозування амтолметину, як і метод лікування в таких випадках. Спеціального антидоту не встановлено. У випадку передозування слід промити шлунок та провести симптоматичне лікування.
Застосування у період вагітності або годування груддю.
Безпека застосування амтолметину вагітним не вивчалась, тому протипоказано застосування препарату у період вагітності. Невідомо, чи екскрегуються метаболіти амтолметину гуацилу в грудне молоко, тому протипоказано застосовувати препарат жінкам у період годування груддю.
Діти. Протипоказано.
Термін придатності. 2 роки.
Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей, сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С
Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 1 блістеру в картонній коробці.
Категорія відпуску.
За рецептом.
РСП№ UA/12159/01/01 від 11.05.12 № 345
16НАТ-05/02/2015-RX1

**За даними системи аптечного аудиту "Фармстандарт", що є аналітичним продуктом ВАТ "Проксима рисерч" від 11 травня 2012 – серпень 2013 р. у сегменті АТС М01А.
Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтеся з повною інформацією про лікарський засіб в інструкції з медичного застосування. За додатковою інформацією звертайтесь за адресою: Представництво в Україні «Др. Редді'с Лабораторіс Лімітед», Київ, Столичне шосе, 103, БЦ "Європа", 11-й поверх, офіс 11 Б. Тел. +38(044)207-51-97. Виробник «Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд», Індія. www. drreddys.com

Суглоби без болю, шлунок у спокої

О.Б. Яременко, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Ревматологія», завідувач кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету, **Г.М. Микитенко**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Нові можливості підвищення безпеки лікування нестероїдними протизапальними препаратами: у фокусі захист шлунково-кишкового тракту, нирок та суглобів

Продовження. Початок на стор. 56.

Ренальна безпека

Негативний вплив НПЗП на нирки зумовлений зниженням ниркового кровотоку (і, відповідно, – синтезу простагландинів) за рахунок блокади ЦОГ-2, яка в нормі наявна в нирках і призначена для регулювання водно-натрієвого обміну та ниркової гемодинаміки (D. Schlondorff, 1993; P.J. Clements, H.E. Paulus, 1997).

L. Niccoli і співавт. (2002) було здійснено оцінку ниркової переносимості АМГ порівняно з найчастіше застосовуваним НПЗП – диклофенаком, а також із селективним інгібітором ЦОГ-2 рофекоксибом. У дослідженні взяли участь 90 хворих на ОА. Пацієнти отримували АМГ у добовій дозі 1200 мг протягом перших 3 днів і 600 мг/добу в подальшому або диклофенак 150 мг/добу, або рофекоксиб 25 мг/добу; у всіх обстежуваних як до, так і після курсу лікування визначали параметри ниркової функції. Згідно з отриманими результатами прийом диклофенаку призводив до значного зниження кліренсу креатиніну, підвищення креатинінемії, азотемії, каліємії (рис. 2, 3). На тлі лікування рофекоксибом спостерігалося значне збільшення маси тіла пацієнтів (рис. 4), підвищення артеріального тиску та натріємії (рис. 5), пов'язані з істотним зниженням добового діурезу і кліренсу креатиніну. Водночас при застосуванні АМГ не зареєстровано жодних змін функції нирок, хоча механізм нефропротекторної дії препарату залишається остаточно не з'ясованим.

Отже, на відміну від неселективних та селективних блокаторів ЦОГ-2 АМГ не має нефротоксичного впливу.

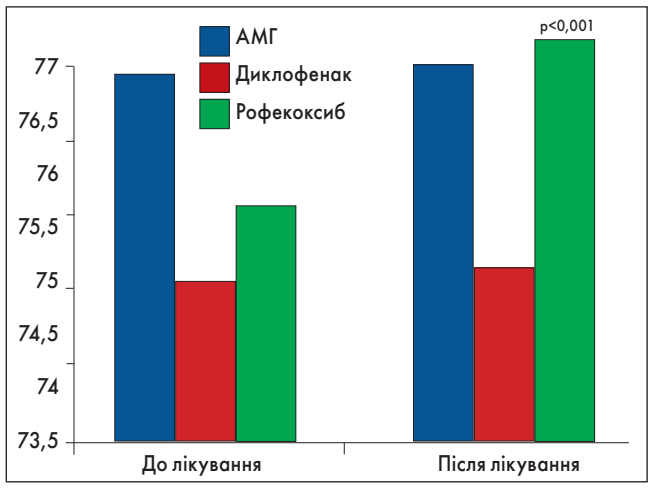

Рис. 4. Зміна маси тіла пацієнтів на тлі прийому АМГ, диклофенаку чи рофекоксибу (кг)

Примітка: p – відмінності порівняно з вихідними значеннями.

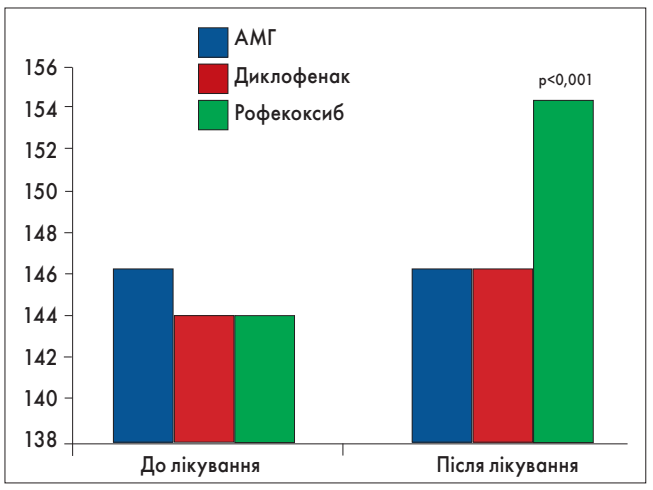

Рис. 5. Рівень систолічного артеріального тиску на тлі прийому АМГ, диклофенаку чи рофекоксибу (мм рт. ст.)

Примітка: p – відмінності порівняно з вихідними значеннями.

Кардіоваскулярна безпека

На відміну від ЦОГ-2-селективних НПЗП, які не впливають на агрегацію тромбоцитів, АМГ властива антитромбоцитарна активність, співставна з дією ацетилсаліцилової кислоти. Завдяки цьому фармакологічному ефекту застосування зазначеного лікарського засобу є більш доцільним порівняно із призначенням селективних інгібіторів ЦОГ-2 для пацієнтів із множинними факторами серцево-судинного ризику (K.D. Wilner et al., 2002; E. Tubaro et al., 2001).

Нижче наведено сумарну порівняльну таблицю потенційних ускладнень при застосуванні АМГ та селективних інгібіторів ЦОГ-2, запропоновану G. Coruzzi, A. Menozzi і G. Dobrilla (2004), які вивчали побічні ефекти НПЗП з боку основних органів та систем (табл. 2).

Таблиця 2. **Потенційні ускладнення при застосуванні АМГ та селективних інгібіторів ЦОГ-2**

	АМГ	Селективні інгібітори ЦОГ-2
Шлунок		
Незмінена слизова оболонка	Без пошкоджень	Без пошкоджень
Ушкоджена слизова оболонка	Захисна дія	Прогресування змін
Загоєння виразки	Прискорення	Сповільнення
Супутній прийом низьких доз ацетилсаліцилової кислоти	Захисна дія	Нівелювання позитивної дії
Нирки		
Розвиток	Не вивчалося	Сповільнює
Нирковий кровотік	Не впливає	Пригнічує
Реабсорбція натрію	Не впливає	Пригнічує
Серце		
Ішемічне пошкодження	Захисна дія	Прогресування змін
Судини		
Артеріальний тиск	Не впливає	Незначно підвищує
Синтез простациклінів	Не впливає	Пригнічує
Тромбоцити		
Агрегація	Пригнічує	Не впливає
Ризик розвитку тромбоемболії	Відсутній	Наявний
Загоєння кісток	Не вивчалося	Сповільнює
Реакції ідіосинкразії	Відсутні	Наявні

Вплив на хрящ

M. Kirkova і співавт. (2007) встановили, що завдяки металхелатній активності, антиоксидантним властивостям, пригніченню перекисного окислення ліпідів АМГ, на відміну від інших НПЗП (зокрема, індометацину), позитивно впливає на регенерацію суглобового хряща при ОА. З огляду на переважання катаболічних процесів над анаболічними у хворих на ОА зазначена характеристика препарату є суттєвою перевагою порівняно з іншими представниками НПЗП.

Висновки щодо органопротекторних властивостей АМГ

Попередження розвитку побічних ефектів традиційних неселективних НПЗП (шлунково-кишкові ерозії та виразки, нефротоксичність, тромботичні ускладнення з боку серцево-судинної системи і руйнування суглобового хряща) при їх довгостроковому прийомі – актуальний виклик медичній практиці.

Існуючі стратегії органопротекції (насамперед гастропротекції, такі як додатковий прийом інгібіторів протонної помпи, мізопростолу, застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2) повністю не вирішують проблему безпеки тривалого застосування НПЗП.

Амтолметин гуацил, на відміну від інших НПЗП, не викликає ураження слизової оболонки шлунка завдяки унікальному механізму гастропротекції за рахунок сприяння синтезу оксиду азоту в ШКТ. Органопротекторні властивості АМГ щодо інших органів та систем (серцево-судинна система, нирки, суглоби) добре вивчені експериментально й підтверджені клінічно.

З огляду на гастропротекторні властивості АМГ, а також його кардіоваскулярну, ренальну безпеку та позитивний вплив на метаболізм хряща препарат слід розглядати як вдалу альтернативу традиційним НПЗП для довготривалого лікування захворювань опорно-рухового апарату, особливо у пацієнтів із супутнім ураженням серцево-судинної системи, нирок і печінки.

Література

1. Викторов А.П. Нестероидные противовоспалительные препараты: от коры и листьев ивы и мирта к коксибам // Therapia. Укр. мед. вісн. – 2009. – № 1. – С. 55-60.
2. Лукьянчук Є. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрозе: в фокусе профиль безопасности мелоксикама // Український ревматологічний журнал. – 2015. – № 62. – С. 66-68.
3. Сологова С.С., Максимов М.Л. Эффективность и гастропротективные свойства нового противовоспалительного препарата: амтолметин гуацил в лечении болевого синдрома // РМЖ. – 2014. – № 18. – С. 1367-1370.
4. Belisari A., Mantovani L. Cost-Benefit Analysis of Amtolmetin-Guacil // Clin Drug Invest. – 2001. – Vol. 21 (1). – P. 47-58.
5. Bertaccini G., Coruzzi G. Amtolmetin guacyl: a new anti-inflammatory drug devoid of gastrolesive properties // Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol. – 1998. – Vol. 358 (suppl 1). – P. 366.
6. Bianchi P.G., Montrone F., Lazzaroni M. et al. Clinical and gastroscopic evaluation of amtolmetin guacyl versus diclofenac in patients with rheumatoid arthritis // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – Vol. 3. – P. 378-385.
7. Brzozowski T. et al. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation // J Physiol Pharmacol. – 2005. – Vol. 56. – Suppl 5. – P. 33-55.
8. Clements P.J., Paulus H.E. Nonsteroidal antirheumatic drugs (NSAIDs). In Kelley W N, Harris ED, Ruddys, Sledge CB (Eds.): Textbook of Rheumatology, 5th ed., Philadelphia, W.B. Saunders, 1997: 707-40.
9. Coruzzi G., Coppelli G., Spaggiari S. et al. Gastroprotective effects of amtolmetin guacyl: a new non-steroidal anti-inflammatory drug that activates inducible gastric nitric oxide synthase // Dig Liver Dis. – 2002. – Vol. 34 (6). – P. 403-410.
10. Coruzzi G., Menozzi A. and Dobrilla G. Novel Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: What we have Learned from Animal Studies // Current Drug Targets – Inflammation & Allergy. – 2004. – Vol. 3. – P. 43-61.
11. Garcia Rodriguez L.A., Hernandez-Diaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Epidemiology. 2001. – Vol. 12 (5). – P. 570-576.
12. Garg A., Shoeb A., Moodahadu L.S. et al. Amtolmetin: A Reappraisal of NSAID with Gastroprotection // Hindawi Arthritis. – Vol. 2016, Article ID 7103705, 5 p., epub ahead of print.
13. Graham D.Y., Opekun A.R., Willingham F.F. et al. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3. – P. 55-59.
14. Hawkey C.J., Ell C., Simon Beal. Less small-bowel injury with lumiracoxib compared with naproxen plus omeprazole // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 536.
15. http://compendium.com.ua/info/200257/dr-reddy-s/najzilat
16. IASP Committee on Taxonomy, 2012 (Международная ассоциация по изучению боли IASP) http://www.iasp-pain.org.
17. Jajic Z., Malaise M., Nekam K. et al. Gastrointestinal safety of amtolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis // Clinical and Experimental Rheumatology. – 2005. – Vol. 23. – P. 809-818.
18. Kirkova M., Alexandova A., Kesiova M. et al. Potential antioxidant activity of celecoxib and amtolmetin guacyl: in vitro studies. // Autonomic & Autacoid Pharmacology. – 2007. – Vol. 27. – P. 13-18.
19. Kirkova M., Alexandova A., Kesiova M., Todorov S. In vivo effects of amtolmetin guacyl on lipid peroxidation and antioxidant defence systems. Comparison with non-selective and COX-2 selective NSAIDs // Autonomic & Autacoid Pharmacology. – 2007. – Vol. 27. – P. 99-104.
20. Kirkova M., Kesiova M., Konstantinova S. et al. In vivo effects of amtolmetin guacyl on lipid peroxidation and antioxidant defence systems in different models of gastrointestinal injury // Autonomic & Autacoid Pharmacology. – 2007. – Vol. 27. – P. 63-70.
21. Lanza F.L., Chan K.L., Quigley E.M. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104. – P. 728-738.
22. Li Y.H., Li J., Huang. Y., Lu X.W., Jin Y. Gastroprotective effect and mechanism of amtolmetin guacyl in mice // World J Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10(24). – P. 3616-3620.
23. Maiden L., Thjodleifsson B., Seigal A. et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 5. – P. 1040-1045.
24. Marcolongo R., Frediani B., Biasi G. et al. A Meta-Analysis of the Tolerability of Amtolmetin Guacil, a Novel, Effective Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug, Compared with Established Agents // Clin. Drug Invest. – 1999. – Vol. 17 (2). – P. 89-96.
25. Matsumoto T., Kudo T., Esaki M. et al. Prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy determined by double-balloon endoscopy: a Japanese multicenter study // Scand. J. Gastroenterol. – 2008. Vol. 43. – P. 490-496.
26. Montrone F., Santandrea S., Caruso I. et al. Amtolmetin guacyl versus piroxicam in patients with osteoarthritis // J. Int. Med. Res. – 2000. – Vol. 28. – P. 91-100.
27. Morini G., Guaita E., Lazzaretti M., Grandi D., Coruzzi G. Morphological features of rat gastric mucosa after acute and chronic treatment with amtolmetin guacyl: comparison with non-selective and COX-2-selective NSAIDs // Digestion. – 2003. – Vol. 68 (2-3). – P. 124-32.
28. Niccoli L., Bellino S., Cantini F. Renal tolerability of three different NSAIDs // Clinical and Experimental Rheumatology. – 2002. – Vol. 20. – P. 201-207.
29. Pisano C., Grandi D., Morini G. et al. Gastrosparing effect of new antiinflammatory drug amtolmetin guacyl in the rat. Involvement of nitric oxide // Dig. Dis. Sci. – 1999. – Vol. 44. – P. 713-724.
30. Riezzo G., Chiloiro M., Montanaro S. Protective effect of amtolmetin guacyl versus placebo diclofenac and misoprostol in healthy volunteers evaluated as gastric electrical activity in alcohol-induced stomach damage // Dig Dis Sci. – 2001. – Vol. 46 (8). – P. 1797-1804.
31. Rostom A., Dube C., Wells G.A. et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. Issue 6 – 2011 // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011. – (4): CD002296.
32. Schlondorff D. Renal complications of non-steroidal anti-inflammatory drugs // Kidney Int. – 1993. – Vol. 44. – P. 643-53.
33. Tavella G., Ursini G. A clinical study on the anti-inflammatory activity and gastrointestinal tolerability of amtolmetin guacyl, a new NSAID, compared with diclofenac in aged patients with osteoarticular diseases// Clin. Ther. – 1997. – Vol. 148. – P. 543-548.
34. Tubaro E., Belogi L., Mezzadri C.M. Anti-inflammatory and antiplatelet effects of amtolmetin guacyl, a new gastroprotective non-steroidal anti-inflammatory drug // Arzneim. Forsch.Drug. Res. – 2001. – Vol. 51. – P. 737-742.
35. Tubaro E., Belogi L., Mezzadri C. M., Bettelli E. Impact on the bowel of amtolmetin guacyl, a new gastroprotective non-steroidal antiinflammatory drug /// European Journal of Pharmacology. – 2003. – Vol. 467. – P. 173-183.
36. Tubaro E., Belogi L., Mezzadri C. M. The mechanism of action of amtolmetin guacyl, a new gastroprotective nonsteroidal anti-inflammatory drug // Eur. J. Pharmacol. – 2000. – Vol. 387. – P. 233-244.
37. Wallace J.L. Gastric ulceration: critical events at the neutrophil-endothelium interface // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 1993. – Vol. 71. – P. 98.
38. Wallace J.L., Granger D.N. The cellular and molecular basis of gastric mucosal defense // FASEB J. – 1996. – Vol. 10. – P. 731-740.
39. Wallace J.L. Non-steroidal antiinflammatory drug gastropathy and cytoprotection: pathogenesis and mechanisms reexamined // Scand. J. Gastroenterol. – 1992. – Vol. 27 (Suppl. 192). – P. 3-8.
40. Wilner K.D., Rushing M., Walden C. et al. Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers // J. Clin. Pharmacol. – 2002. – Vol. 42. – P. 1027-1300.