

# Нові можливості підвищення безпеки лікування хворих на остеоартрит і ревматоїдний артрит в умовах пандемії COVID-19

**Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) становлять першу лінію терапії запального ноцицептивного болю при різних клінічних станах, як-от міалгія, біль у спині, остеоартрит (ОА), ревматоїдний артрит (РА) та ін. Вибір препарату з усього різноманіття представлених на ринку НПЗП потребує враховувати чимало факторів (вік, супутні захворювання пацієнта й інші ліки, які він приймає), адже в цьому класі немає ідеальної молекули з нульовими ризиками серцево-судинних, шлунково-кишкових і ниркових побічних реакцій. У пацієнтів з ОА або РА, які захворіли на коронавірусну хворобу (COVID-19), питання безпеки виходять на перший план, оскільки при цій інфекції відбувається залучення практично всіх органів і систем.**

У пацієнтів із COVID-19 часто спостерігається загострення вже наявного хронічного м'язового та суглобового болю, зокрема болювого синдрому при ОА та РА. Крім того, ще від самого початку поширення вірусу SARS-CoV-2 пацієнти часто пред'являли скарги на виражені болі різної локалізації (головний біль, біль у спині, міалгії, артралгії), що відзначались як у гострій фазі хвороби, так і в постковідному періоді.

Нерідко больові синдроми в пацієнтів із коронавірусною інфекцією оминаються увагою лікарів, основні зусилля котрих спрямовані на усунення патологічних процесів і запобігання серйозним ускладненням. Однак слід пам'ятати, що біль у пацієнтів із COVID-19 негативно впливає на якість життя, емоційний статус, якість сну та подальшу реабілітацію.

Як і за більшості вірусних інфекцій, скелетно-м'язові болі (міалгії, артралгії, біль у спині) та головний біль часто трапляються в пацієнтів із COVID-19. У дослідженні F. Karaarslan і співавт. (2021) 92,3% пацієнтів із лабораторно підтвердженою COVID-19 на момент госпіталізації мали щонайменше один симптом скелетно-м'язового болю. За результатами великого систематичного огляду та метааналізу, біль у спині як маніфестний симптом COVID-19 спостерігався в 10% випадків (Abdullahi A. et al., 2020). Найчастіше в гострому періоді COVID-19 пацієнти відзначають міалгії, артралгії, головний біль і біль у спині (переважно в попереку). Близько 92% пацієнтів із больовими синдромами в гострому періоді COVID-19 раніше не відзначали подібних симптомів.

Найпоширенішими больовими синдромами в дебюті COVID-19 є міалгія в нижніх кінцівках (36% випадків) і генералізований м'язовий біль (4-62% випадків) (Karaarslan F. et al., 2021). При цьому наявність міалгій на початку захворювання асоціювалася з підвищеним ризиком скелетно-м'язових болів у постковідному періоді.

Артралгії в пацієнтів із COVID-19 часто поєднуються з міалгіями, що ускладнює визначення їх загальної поширеності в гострому періоді. Найчастіше артралгії при COVID-19 виникають у колінних (41,4%), тазостегнових (27,6%), плечових (20,7%) і гомілковостопних (10,3%) суглобах. Часто артралгії в пацієнтів із COVID-19 є вираженішими порівняно з такими в пацієнтів з іншими захворюваннями опорно-рухового апарату та потребують інтенсивнішого знеболення (Vasiliadis A. V. et al., 2021).

Останнім часом з'являється дедалі більше даних про так званий тривалий COVID (англ. long COVID), або постковідний синдром, під яким розуміють симптоми, що зберігаються понад 12 тиж і не можуть бути пояснені іншими причинами. У середньому частота міалгій і артралгій у постковідному періоді становить 16% (Siso-Almirall A. et al., 2021). Вважається, що основним механіз-

мом розвитку скелетно-м'язового болю при постковідному синдромі є «тілюче» запалення, пов'язане з можливим тривалим персистуванням вірусу SARS-CoV-2 в організмі, лімфопенією, а також підвищенням рівнів С-реактивного білка й інтерлейкіну-6 (Yong S.J. et al., 2021). Болі в постковідному періоді зазвичай розвиваються в одному або декількох м'язах, а також можуть супроводжуватися ураженням сухожиль, фасцій і зв'язок. Тривалість міалгій понад 4 тиж спостерігається в 15-21% пацієнтів, понад 8 тиж – у 6-13%, понад 12 тиж – у 16% [1, 17]. Під артралгією внаслідок COVID-19 мають на увазі біль, не пов'язаний з артритом (без ознак запалення), в одному або кількох суглобах. Артралгія часто поєднується з міалгією (артроміалгія). Болі в суглобах у 10-15% пацієнтів зберігаються понад 4 тиж, а в 16-27% – понад 8 тиж (Siso-Almirall A. et al., 2021; Karaarslan F. et al., 2021).

Для усунення болю в пацієнтів із COVID-19 рекомендується призначити НПЗП. Раніше лікарі побоювалися застосовувати препарати цього класу у зв'язку з їхнім можливим негативним впливом на перебіг коронавірусної інфекції. Утім, згідно з результатами останніх досліджень НПЗП продемонстрували відсутність впливу на підвищення смертності в пацієнтів із COVID-19 (Wong A.Y. et al., 2021). Чимало дослідників вважають, що прийом НПЗП може мати позитивний вплив у зв'язку з пригніченням системного запалення.

Перед призначенням НПЗП варто враховувати можливі варіанти ускладнень на тлі коронавірусної інфекції. Відомо, що вірус SARS-CoV-2 здатен уражати практично всі органи та системи. Проте одним із провідних механізмів патогенезу вважають ендотеліальну дисфункцію, що розвивається переважно внаслідок прямого впливу вірусу на ендотелій і спричиняє підвищення ризику розвитку тромботичних ускладнень (зокрема інфарктів та інсультів).

Часто відзначають залучення шлунково-кишкового тракту – ШКТ (нудота, блювання, діарея, втрата апетиту), ушкодження печінки (підвищення рівнів АЛТ й АСТ), особливо за тяжкого перебігу захворювання (Mao R. et al., 2020).

Рідше страждає сечовивідна система. За даними метааналізу X. Yang і співавт., частота розвитку гострої ниркової недостатності на тлі COVID-19 становила 12,3%. У зв'язку з тим що нирки є основним органом виведення НПЗП, перед призначенням препаратів цієї групи доцільно визначити рівень креатиніну та швидкість клубочкової фільтрації.

Отже, при виборі НПЗП для лікування болю на тлі COVID-19 питання безпеки виходить на перший план. Добре відомо, що всі НПЗП об'єднують здатність пригнічувати вироблення простагландинів і тромбоксану А через блокаду ізоферментів

циклооксигенази (ЦОГ). Традиційні НПЗП (тНПЗП), які різною мірою націлені на ізоферменти ЦОГ-1 і ЦОГ-2, відіграють важливу роль у симптоматичному лікуванні м'язово-скелетного болю, проте їх тривале застосування обмежується токсичністю, здебільшого серцево-судинною, шлунково-кишковою та нирковою. НПЗП, які переважно блокують ЦОГ-2 (коксиби), були впроваджені як безпечніша альтернатива тНПЗП з меншим токсичним впливом на шлунок, але їх застосування пов'язане з підвищеним ризиком серцево-судинних подій (Mukherjee D. et al., 2001).

Фармакологи не раз робили спроби створити «покращені» НПЗП, що не чинять ушкоджувальної дії на ШКТ. До таких препаратів належать НПЗП у комбінації з гастропротекторами (мізопростол, H<sub>2</sub>-блокатори, інгібітори протонної помпи), інгібітори ЦОГ-2/ліпооксигенази-2, ЦОГ-інгібувальні донатори оксиду азоту (CINOD). Усі ці препарати мають свої недоліки, деякі з них використовуються в практиці, інші залишилися на рівні наукових розробок або вже вийшли з клінічної практики.

Інтерес до оксиду азоту (NO) у зв'язку з призначенням НПЗП зумовлений фізіологічними властивостями цієї молекули, що має широкий спектр різноманітних ефектів на органи та тканини. Для слизової оболонки шлунка NO виступає як фундаментальний фактор захисту, який дублює протекторні властивості простагландинів і чинить з ними односпрямований ефект. NO стимулює секрецію слизу, регулює мікроциркуляцію, інгібує адгезію лейкоцитів до ендотелію. NO є найважливішим компонентом ендогенної системи слизової оболонки шлунка, дванадцятипалої та тонкої кишок, адже захищає від ушкоджень, підтримуючи цілісність структури й функції ШКТ за допомогою збільшення утворення слизу, секретії бікарбонату, кровотоку та зниження прозапальної активації клітинного складу. Стимулювальний ефект NO на секрецію слизу є важливим процесом, що забезпечує відновлення слизової оболонки шлунка за розвитку пошкоджень її поверхні.

Один із підходів до покращення профілю шлунково-кишкової безпеки НПЗП пов'язаний зі створенням нового класового представника з оригінальним механізмом дії – амтолметину гуацилу (АМГ). Ця молекула є результатом сполучення неселективного НПЗП толметину з гваяколом та амінокислотою гліцином (Garg A. et al., 2016). Завдяки такому поєднанню АМГ, на відміну від інших НПЗП, не спричиняє ураження слизової оболонки шлунка, незважаючи на пригнічення обох ізоферментів ЦОГ – 1 та 2 типів. Наявність у молекулі препарату ванілінової групи сприяє активації репаративних процесів у слизовій оболонці шлунка. Метаболіт АМГ гваякол шляхом пригнічення інгібіторів шлункової

синтази NO зумовлює підвищення рівня останнього. АМГ стимулює периферичні рецептори капсаїцину, що забезпечує місцеву знеболювальну дію, а також індукуює синтез пептиду, який кодується геном кальцитоніну. Це допомагає підвищити вивільнення NO в слизовій оболонці ШКТ (Tubaro E. et al., 2000; Coruzzi G. et al., 2002).

Розробники препарату вважають основною відмінністю АМГ від тНПЗП його здатність підвищувати синтез NO в стінці ШКТ і 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 (вираженішу, ніж у целекоксибу), що позитивно впливає на метаболізм суглобового хряща (Kirkova M. et al., 2007).

За ефективністю АМГ не поступається іншим НПЗП (диклофенаку, піроксикаму, целекоксибу), що підтверджено результатами клінічних досліджень (Bianchi P.G. et al., 1999; Montrone F. et al., 2000; Jajic Z. et al., 2005).

## Шлунково-кишкова безпека АМГ

R. Marcolongo та співавт. провели метааналіз 18 рандомізованих контрольованих досліджень тривалістю від 1 до 6 міс, у яких вивчалася частота розвитку побічних ефектів у разі використання АМГ і тНПЗП (диклофенак, толметин, піроксикам, індометацин). Загалом ускладнення на тлі прийому АМГ виникали набагато рідше, ніж у контрольних групах: відношення шансів (ВШ) для їх розвитку становило 0,2 (0,1-0,3); ризик появи ускладнень із боку ШКТ був утричі меншим, ніж для інших НПЗП, – ВШ 0,3 (0,1-0,7). У трьох дослідженнях (n=92) безпеку застосування АМГ оцінювали за результатами ендоскопії верхніх відділів ШКТ. Препаратами порівняння були індометацин, толметин і диклофенак. Як з'ясувалося, лише в кількох хворих, які отримували АМГ, виникли незначні зміни слизової оболонки – поодинокі геморагії або ерозії, тоді як прийом тНПЗП зумовлював появу ерозій і виразок майже в половині учасників досліджень.

## Печінкова безпека АМГ

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

## Ниркова безпека АМГ

Негативний вплив НПЗП на нирки зумовлений зниженням ниркового кровотоку (й, відповідно, синтезу простагландинів) через блокаду ЦОГ-2, яка в нормі наявна в нирках і бере участь у регуляції водно-натрієвого обміну й ниркової гемодинаміки. L. Niccoli та співавт. (2002) проаналізували ниркову функцію на тлі прийому АМГ,

диклофенаку та рофекоксибу. Згідно з отри- манними результатами прийом диклофенаку призводив до значного зниження кліренсу креатиніну, підвищення креатинінемії, азотемії, каліємії. На тлі лікування рофе- коксибом спостерігалися підвищення ар- теріального тиску та натріємія, пов'язані з істотним зниженням добового діурезу. Водночас у разі застосування АМГ не було зареєстровано жодних змін функції нирок.

### Кардіоваскулярна безпека АМГ

На відміну від ЦОГ-2-селективних НПЗП, які не впливають на агрегацію тромбоцитів, АМГ властива антитромбо- цитарна активність, зів'язана з дією ацети- лсаліцилової кислоти. Властивості гастро- протекції разом із контролем запалення та агрегації тромбоцитів дозволяють ре- комендувати амтолметин гуацил для лі- кування запальних та тромбоемболічних станів, коли потрібна тривала терапія бо- льового синдрому (Wilner K.D. et al., 2002; Tubaro E. et al., 2001).

### Ефективність АМГ у разі ревматичних захворювань суглобів

Ефективність і безпеку тривалого засто- сування АМГ у пацієнтів із ревматичними захворюваннями вивчали А.С. Каратеев та Є.Л. Насонов (2019). Це було відкрите обсерваційне дослідження, під час якого АМГ було призначено 442 хворим на ОА, 126 пацієнтам із РА та 73 – з анкілозивним спондилітом (АС). Доза АМГ залежала від клінічної ситуації та визначалася лікарем: від 1800 до 600 мг на добу. Основним крите- рієм ефективності була динаміка болю за ві- зуально-аналоговою шкалою (ВАШ). Додат- ково для ОА здійснювали оцінку за шка- лами WOMAC і HAQ, для РА – DAS28, для АС – BASDAI й ASDAS-СРБ. Результат лі- кування оцінювали під час трьох послідов- них візитів через кожні 3 міс (усього 9 міс спостереження).

На момент завершення спостереження АМГ продовжували приймати 65,2% хво- рих на ОА, 75,3% хворих на РА та 82,2% хворих на АС. Причинами переривання терапії були значне зменшення або відсут- ність болю (70,3%), рішення пацієнта (26,6%) та/або несприятливі ефекти (3,1%). Напри- кінці спостереження відзначалося значне зменшення інтенсивності болю проти вихідних значень: при ОА медіана болю за ВАШ знизилася з 5,6 до 3,4, при РА – з 5,8 до 3,4, при АС – із 5,8 до 3,1 ( $p < 0,001$  у всіх групах). При ОА медіана болю за WOMAC знизилася зі 127 до 13,7 ( $p < 0,001$ ), середнє значення HAQ – із  $0,54 \pm 0,44$  до  $0,34 \pm 0,26$  ( $p < 0,001$ ). При РА середнє значення DAS28 знизилася з  $4,81 \pm 1,18$  до  $4,30 \pm 1,24$  ( $p < 0,05$ ). Також достовірно знизилася показники ШОЕ та рівень С-реактивного білка. При АС медіана індексу BASDAI знизилася з 4,5 до 3,0 ( $p < 0,001$ ). Частка хворих на АС із ви- сокою активністю за індексом ASDAS-СРБ ( $> 3,5$ ) знизилася із 76,9 до 25,8% ( $p < 0,001$ ). Результатами лікування АМГ були задово- лені 77,9% хворих на ОА, 77,0% хворих на РА та 74,5% хворих на АС.

Переносимість АМГ була доброю. У 15- 25% пацієнтів відзначалася слабко вира- жена диспепсія. Небажані реакції, що стали причиною скасування терапії, мали лише 6 (0,93%) хворих. Розвитку чи погіршення артеріальної гіпертензії, а також інших кардіоваскулярних ускладнень не відзна- чалося.

О.С. Цветкова та співавт. (2016) вивчали ефективність і переносимість АМГ у паці- єнтів із ОА колінного суглоба й ознаками диспепсії порівняно з попередньою те- рапією НПЗП. У дослідження включили 220 пацієнтів віком 30-65 років з ОА ко- лінного суглоба й інтенсивним болем на тлі попереднього прийому НПЗП, що мали симптоми диспепсії за відсутності

протипоказань для прийому АМГ. Серед супутніх патологій переважали артеріальна гіпертензія (42%), варикозна хвороба вен нижніх кінцівок (6,4%) та цукровий діабет (6%).

Ефективність лікування оцінювали з використанням трьох шкал індексу WOMAC, урахували також інтенсив- ність болю за ВАШ і загальну оцінку стану здоров'я. Для кількісної оцінки диспепсії використовували індекс SODA (The Severity of Dyspepsia Assessment).

Застосування АМГ продемонструвало виражену анагетичну дію, підтвержену зменшенням вираженості болю (на  $\geq 40\%$ ) у 72,5% пацієнтів. Про високу анагетичну ефективність свідчать достовірне зниження індексу WOMAC (біль, скутість) і підви- щення функціональної активності ( $p < 0,001$ ).

Також було встановлено достовірне змен- шення невольових і больових ознак дис- пепсії, позитивну динаміку показників «загальна оцінка тяжкості диспепсії» ( $p < 0,001$ ) та «задоволеність лікуванням».

І.З. Гайдукова та співавт. (2017) вивчали ефективність і безпеку трьох режимів засто- сування НПЗП у лікуванні хронічного болю в спині. У дослідження включили 100 паці- єнтів віком від 18 років, період спостере- ження становив 12 тиж. Було показано, що деескалаційний режим терапії АМГ асоці- ювався з більшою ефективністю лікування хронічного болю в спині, ніж постійний прийом середніх доз АМГ або довільний прийом різних НПЗП. Довільний прийом НПЗП асоціювався з меншою, ніж прийом АМГ, шлунково-кишковою безпекою. При- йом максимальних доз АМГ асоціювався

з більшою ймовірністю дестабілізації артеріального тиску, ніж прийом середніх або мінімальних доз препарату, та потре- бував корекції антигіпертензивної терапії.

Отже, з огляду на гастропротекторні властивості, а також кардіоваскулярну й ренальну безпеку, позитивний вплив на метаболізм хряща АМГ слід розгля- дати як вдалу альтернативу тНПЗП для довготривалого лікування ОА та РА. Це має особливо велике значення в па- цієнтів із супутніми чинниками ризику ураження серцево-судинної системи, нирок і печінки.

Підготував В'ячеслав Килимчук

37

# НАЙЗИЛАТ

АМТОЛМЕТИН ГУАЦИЛ 600 МГ № 10

**Особливий  
НПЗЗ:**

**амтолметин  
допомогає  
усунути біль,  
захищає шлунок\***



**Показання:  
больовий та запальний синдром при  
остеоартриті, ревматоїдному артриті<sup>1</sup>**

**Найзилат – НПЗП  
з гастропротективним  
ефектом<sup>1</sup>**



**ДО** | Приймати  
натщесерце  
(до їди)<sup>1</sup>



**По 1 таблетці  
1-2 раза на добу<sup>1</sup>**

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Найзилат. Доступ за посиланням: [http://www.drldz.com.ua/lbp/lz\\_www.nsf/id/39399565ECCB8C822585DD0040863E/\\$file/UA121590101\\_3DA2.mht](http://www.drldz.com.ua/lbp/lz_www.nsf/id/39399565ECCB8C822585DD0040863E/$file/UA121590101_3DA2.mht).

НПЗП – нестероїдний протизапальний препарат.

\*мається на увазі поєднання полегшення суглобового болю внаслідок дії амтолметину гуацилу з можливістю реалізації гастропротективної властивості. НПЗЗ – нестероїдний протизапальний засіб.

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату Найзилат<sup>®</sup>

**Склад:** 1 таблетка містить амтолметину гуацилу 600 мг. Фармакологічна 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 пострауматичному болю. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до амтолметину, толметину; повне або неповне послання бронхіальної астми, рецидивуючого полінозу носа або навіолоносових пазух; непереносимості ацетилсаліцилової кислоти та інших нестероїдних протизапальних препаратів; ерозивно-виразкові зміни слизової оболонки шлунка і 12-палої кишки, активна шлунково-кишкова кровотеча; цереброваскулярні 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 ПЗ № UA/12159/01/01 Наказ МОЗУ № 543 від 19.05.2017 р.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др.Реддіс Лаборація», 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