

Лук'янчук Євгенія

**Ключові слова:** подагра, гострий подагричний артрит, НПЗП, німесулід

## ШВИДКЕ ТА ЕФЕКТИВНЕ УСУНЕННЯ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ ПОДАГРИЧНИМ АРТРИТОМ

Подагра — системне тофусне захворювання, яке характеризується осадженням кристалів моноурату натрію. Одним з основних симптомів подагри є артрит, який виявляється болем і припухлістю суглобів. Терапія у разі подагри включає лікування гострих подагричних атак та їх профілактику. Відповідно до настанов EULAR від 2016 р., як перша лінія терапії рекомендується комплексне лікування із застосуванням колхіцину та/або нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), або кортикостероїдів. При цьому встановлено, що застосування НПЗП у разі нападу гострого подагричного артриту більше ніж у 90% випадків зумовлює повне усунення больового синдрому протягом 5–8 днів. У цьому контексті застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2 може мати деякі переваги порівняно з не-селективними НПЗП. Одним із перспективних препаратів для полегшення больового синдрому при подагрі є німесулід. У статті представлено огляд даних літератури щодо основних аспектів ефективності та профілю безпеки препарату німесулід у пацієнтів із гострим подагричним артритом. Німесулід є дієвим засобом, що забезпечує купірування артриту навіть у тих випадках, коли терапія іншими НПЗП неефективна. Німесулід у цьому разі дозволяє досягти двократного зниження вираженості больового синдрому пацієнтів вже через 5 днів після заміни ним неефективного НПЗП. Таким чином, німесулід є дієвим препаратом із хорошою переносимістю, що ефективно купірує подагричний напад.

### АКТУАЛЬНІСТЬ

Подагра — системне тофусне захворювання, яке характеризується осадженням кристалів моноурату натрію (МУН) в синовіальній рідині та інших тканинах у пацієнтів із гіперурикемією, в результаті чого розвивається запалення в інших органах і тканинах. У свою чергу, гіперурикемія може бути спричинена як екзогенними, так і генетичними факторами [1]. Кристали моноурату натрію формуються після тривалого періоду гіперурикемії (рівні сечової кислоти >6,8 мг/дл). Наразі, відповідно до рекомендації EULAR (Європейської антиревматичної ліги), пропонується вважати гіперурикемією рівень сечової кислоти >360 мкмоль/л (6 мг/дл).

Одним з основних проявів подагри є артрит, який виявляється болем і припухлістю суглобів. Цей стан називається гострим подагричним артритом, або «атакою». Коли кристали моноурату натрію осаджуються в синовіальній тканині суглобів, активуються інтерлейкін (ІЛ)-1 і простагландини. Це ініціює запальну реакцію, що веде до інтенсивного суглобового болю. Пацієнти зазвичай відчувають біль у периферичних суглобах, найчастіше уражається суглоб великого пальця стопи внаслідок підвищеного накопичення кристалів урату та нижчої температури тіла в цих суглобах. Проте також можуть ура-

жатися гомілковоступневі суглоби, колінні, суглоби кистей, променезап'ясткові та ліктьові суглоби [2].

Захворювання може прогресувати, при цьому розвивається хронічний персистуючий процес. Хронічна подагра проявляється хронічним синовітом, кістковими ерозіями, пошкодженням хряща й утворенням тофусів (твердих відкладень кристалів МУН у суглобах, хрящах, сухожиллях, синовіальних сумках, кістках і м'яких тканинах) [3]. За клінічними проявами виокремлюють:

- безсимптомну гіперурикемію;
- гострий/інтермітуючий артрит;
- період між нападами;
- хронічну тофусну подагру [4].

### ПОШИРЕНІСТЬ ПОДАГРИ

Захворюваність на подагру значно зросла за останні 50 років у багатьох країнах світу і асоціюється з підвищенням поширеності станів, що призводять до розвитку гіперурикемії, таких як ожиріння, артеріальна гіпертензія, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, цукровий діабет II типу, метаболічний синдром, хронічне захворювання нирок і ниркова недостатність. Крім того, деякі ліки можуть спричинити підвищення рівня сечової кислоти, зокрема діуретики.

Частота розвитку подагри у світі варіює від 0,1% до 10%, а захворюваність становить від 0,3 до 6 випадків на 1000 людини-років. Найвища частота народження захворювання (більше 10%) відзначена в країнах Океанії. В останні десятиліття захворюваність на подагру в розвинених країнах підвищується. У більшості країн Північної Америки та Західної Європи поширеність подагри варіює в межах 1–4%. У Великобританії цей показник становить 2,49%, аналогічні результати отримані в Іспанії та Нідерландах. У Німеччині на подагру хворіє 1,4% населення в цілому. У Франції та Італії захворюваність на подагру істотно нижча і становить приблизно 0,9%. У США поширеність подагри серед дорослих становить 3,9% (8,3 млн осіб), від 2,0% у жінок до 5,9% — у чоловіків, кількість амбулаторних відвідувань досягає 7 млн, а у зв'язку з гострими атаками подагри медичні заклади щорічно відвідують 2 млн осіб [3]. В Україні поширеність подагри становить 0,4% дорослого населення, поширеність гіперурикемії — 15–20% [2]. За експертними оцінками, співвідношення чоловіків і жінок становить 7:1. Пік захворюваності у чоловіків приходить на вік 40–50 років, у жінок —  $\geq 60$  років [4].

Терапія у разі подагри включає лікування гострих подагричних атак та їх профілактику. Остання включає заходи щодо зниження рівня сечової кислоти. Також метою лікування гострої подагричної атаки є зменшення вираженості суглобового болю та запалення. Відповідно до рекомендацій EULAR від 2016 р., як перша лінія терапії рекомендується комплексне лікування із застосуванням колхіцину та/або нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), або кортикостероїдів [5]. Лікування має розпочатися протягом 24 год після розвитку нападу, що дозволяє зменшити його вираженість і тривалість або повністю припинити загострення. Це пов'язано з тим, що напад зазвичай починається раптово і характеризується сильним болем, швидко наростаючим до нестерпного (протягом декількох годин ознаки артриту досягають максимальної інтенсивності), вираженою гіперемією та гіпертермією. У половині випадків артрит супроводжується підвищенням температури тіла [6]. Саме тому вітається тактика «pill-in-the-socket» («таблетка в кишені») або «medications-in-pocket» («ліки в кишені»), яка рекомендується пацієнтам зі встановленим діагнозом для того, щоб вони могли почати лікування за перших ознак загострення [3].

Встановлено, що застосування НПЗП у разі нападу гострого подагричного артриту у більше ніж 90% випадків призводить до повного усунення больового синдрому протягом 5–8 днів [1]. Таким чином, НПЗП широко застосовують для лікування пацієнтів із гострим подагричним артритом. Відповідно виникає проблема вибору оптимального НПЗП для усунення гострого болю при подагричній атаці. Головним критерієм вибору препарату в цьому разі є поєднання таких якостей: швидкої та сильної анальгезивної дії, протизапального ефекту і хорошої переносимості [6]. У цьому контексті застосування селективних інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ)-2 може мати деякі переваги порівняно із неселективними НПЗП, особ-

ливо це актуально для пацієнтів з подагрою, серед яких значно поширені метаболічні порушення, ураження нирок і шлунково-кишкового тракту [1].

Одним із перспективних препаратів для зменшення больового синдрому при подагрі є німесулід, який зарекомендував себе як дієвий засіб, що забезпечує купірування артриту навіть тоді, коли попередня терапія іншими НПЗП була недостатньо ефективною (найчастіше призначали диклофенак натрію), зокрема у пацієнтів з оліго- і поліартритом і при значній тривалості артриту (більше трьох місяців). Німесулід у цьому разі дозволяє досягти двократного зниження вираженості больового синдрому у цієї групи пацієнтів вже через 5 днів після заміни неефективного НПЗП на німесулід [6].

### ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ НІМЕСУЛІДУ В РАЗІ ГОСТРОГО ПОДАГРИЧНОГО АРТРИТУ

Німесулід має більше ніж 50-річну історію застосування. За хімічним складом німесулід є 4-нітро-2-феноксиметан-сульфоніламід, характеризується нейтральним рН, що робить його більш безпечним для слизової оболонки шлунка порівняно із НПЗП, що мають карбоксильну або кетоенолатову групу, яка створює кислотне середовище [7]. Застосування німесуліду при подагрі є патогенетично обґрунтованим, оскільки він пригнічує ЦОГ-2 нейтрофілів і макрофагів, які відіграють провідну роль у розвитку мікрокристалічного запалення [8]. Крім того, оскільки німесулід селективно інгібує ЦОГ-2, на відміну від неселективних НПЗП, його застосування зумовлює нижчу гастротоксичність [9].

Важливою властивістю німесуліду, що визначає його успішне застосування у разі гострого подагричного артриту, є максимально швидкий початок дії. Ефективність німесуліду за наявності гострого болю, коли запалення є переважачим компонентом, забезпечується швидким початком анальгезивної дії — через 15 хв після прийому. А вже через 30 хв після прийому першої дози препарату в сироватці крові та синовіальній рідині досягається 25–80% його максимальної концентрації, знеболювальна та протизапальна дія німесуліду повністю реалізується через 1–3 год після прийому [6, 7].

Необхідно звернути увагу на такі властивості німесуліду, як здатність пригнічувати фактор некрозу пухлини (ФНП)- $\alpha$ , синтез ІЛ-6 і урокінази, а також впливати на глюкокортикоїдні рецептори. У синовіальній рідині хворих на артрит німесулід пригнічує колагеназу, що руйнує хрящову тканину, і тим самим захищає її. Не менш важливе і те, що він оборотно інгібує утворення простагландину  $E_2$  як у вогнищі запалення, так і у висхідних шляхах ноцицептивної системи, включаючи шляхи проведення больових імпульсів спинного мозку. Зниження концентрації простагландину  $E_2$  веде до зменшення ступеня активації простаноїдних рецепторів, що виражається в посиленні анальгезивного і протизапального ефектів. Німесулід активно уповільнює вивільнення ФНП- $\alpha$ , що зумовлює каскадне утворення цитокінів, водночас

він пригнічує синтез металопротеїназ, еластаз і колагеназ, і тим самим запобігає руйнуванню протеогліканів і колагену хрящової тканини [7].

### ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ НІМЕСУЛІДУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ ПОДАГРИЧНИМ АРТРИТОМ

Ефективність і сприятливий профіль безпеки німесуліду для усунення больового синдрому при гострому подагричному артриті на сьогодні добре вивчені. Згідно з результатами ряду досліджень, встановлене швидке настання ефекту при застосуванні німесуліду. Так, уже на 5-й день терапії показано зменшення вираженості запальних явищ і больового синдрому не менше ніж у 2 рази. А до 14-го дня — у всіх пацієнтів із гострим нападом подагричного артриту, і, що важливо, до 21-го дня у всіх хворих із хронічним артритом відзначено повне купірування больового синдрому [10]. В іншому дослідженні застосування німесуліду по 100 мг 2 рази на добу протягом 14 днів у пацієнтів із подагрою і хронічним подагричним артритом з ураженням від трьох до семи суглобів забезпечило позитивну динаміку щодо зменшення вираженості болю і запалення у більше ніж половини хворих вже на 3-тю добу лікування. Біль у спокої, оцінений за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), до 10-го дня знизився з 6,58 до 4,2 см, тоді як біль при русі — з 7,38 до 2,83 см. Найбільш значущим для оцінки суглобового синдрому було те, що на тлі прийому німесуліду знизився суглобовий індекс з 5,1 до 1,2 бала. До 7-го дня терапії вираженість больового синдрому значно зменшилася у більше ніж 70% хворих [7].

Аналогічні результати отримані в дослідженні за участю 20 пацієнтів чоловічої статі з подагричною атакою. Німесулід призначали не менше ніж на 14 днів у дозі 200 мг/добу. Згідно з результатами дослідження, відзначена чітка позитивна динаміка основних показників артриту: індекс припухлості становив  $4,5 \pm 2,7$  і  $0,5 \pm 0,5$  бала до і після лікування відповідно, гіперемія —  $3,5 \pm 2,5$  і  $0,1 \pm 0,1$  бала, суглобовий індекс —  $3,6 \pm 2,0$  і  $0,7 \pm 0,6$  бала, біль за ВАШ у спокої —  $53,8 \pm 17,6$  і  $4,7 \pm 4,6$  мм, при русі —  $68,3 \pm 16,0$  і  $9,0 \pm 8,8$  мм відповідно. Не відзначена негативна динаміка рівня креатиніну, сечової кислоти і зниження кліренсу креатиніну. Не спостерігалось підвищення рівнів аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази і гамма-глутамілтранспептидази. При проведенні добового моніторингу артеріального тиску не встановлені достовірні зміни середньодобових, середньоденних і нічних показників артеріального тиску, у окремих хворих відзначали поліпшення добового профілю артеріального тиску. Таким чином, німесулід є ефективним і безпечним препаратом для лікування пацієнтів із подагричною атакою [10].

Відзначимо, що згідно з результатами досліджень, доведено перевагу німесуліду перед диклофенаком щодо швидкості настання протизапального і анальгезивного ефекту у пацієнтів із подагричним артритом [8].

Заслужують на увагу результати рандомізованого контрольованого дослідження, мета якого —

порівняти швидкість розвитку протизапального і анальгезивного ефектів різних НПЗП при подагрі, а також порівняти різні форми випуску німесуліду — гранульованої (Німесил<sup>®</sup>) і таблетованої [11]. У дослідженні взяли участь 90 пацієнтів із подагричним артритом, яких було рандомізовано на три однакові групи. Пацієнти 1-ї групи отримували гранульований німесулід (Німесил<sup>®</sup>) у саше по 100 мг двічі на добу, 2-ї — таблетований німесулід також по 100 мг 2 рази на добу, 3-ї — диклофенак по 75 мг 2 рази на добу. Результати порівняння швидкості настання анальгезивного ефекту після перших 3 год після застосування того чи іншого НПЗП свідчили про те, що дія різних форм випуску німесуліду наставала раніше, ніж диклофенаку. Крім того, пацієнти, які застосовували гранульований німесулід, відзначили зниження вираженості больового синдрому вже на 20-й хвилині. На 40-й хвилині більшість пацієнтів, а через 1 і 3 год всі пацієнти, які застосовували гранульований німесулід, відзначили зниження інтенсивності болю. У 2-й групі приблизно 30% пацієнтів відзначили зниження інтенсивності болю до кінця 1 год і приблизно 65% — через 3 год. Для пацієнтів 3-ї групи зафіксовано зниження вираженості болю тільки до 3-ї години. При цьому достовірне зниження вираженості больового синдрому за ВАШ до кінця 1-ї години відзначено лише для пацієнтів, які отримували гранульовану форму німесуліду. Таким чином, протягом перших 3 год після прийому 1-ї дози найбільш значуща позитивна динаміка відзначалася у пацієнтів, які застосовували гранульовану форму німесуліду.

Але на цьому дослідженні і спостереженні пацієнтів не були завершені. Подальшу оцінку динаміки больового синдрому проводили ще протягом 7 днів, результати якої також свідчили про значні відмінності у групах пацієнтів, які застосовували різні форми німесуліду і диклофенак. Зокрема, відмінності спостерігалися при порівнянні інтенсивності болю за ВАШ, індексу припухлості та суглобового індексу. Таким чином, після 7 днів терапії напад подагричного артриту був купірований у 24 (80%) пацієнтів, які приймали гранульований німесулід, у 11 (36%) пацієнтів, які застосовували таблетований німесулід, і у 4 (13%) пацієнтів, які приймали диклофенак.

### ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ НІМЕСУЛІДУ У ХВОРИХ НА ПОДАГРУ

Пацієнти з подагричним артритом є специфічною групою, для яких характерний високий ризик наявності супутньої патології, у зв'язку з чим екстраполяція даних про профіль безпеки німесуліду, отримана при інших патологічних процесах, дещо ускладнена. Однак на сьогодні напрацьовано переконливий масив даних, що дозволяють оцінювати профіль безпеки застосування німесуліду саме у пацієнтів із подагричним артритом. Зокрема, встановлено, що німесулід має хороший профіль безпеки, не уступаючи, а часто перевершуючи цим показником багато інших НПЗП [6].

Так, у дослідженні порівнювали профіль безпеки різних форм випуску німесуліду (гранульованої і таблетованої) і диклофенаку. Переносимість обох пре-

паратів загалом була хорошою. У 1 пацієнта з 1-ї групи, в якій приймали гранульований німесулід, відзначено розвиток набряку обличчя, 3 пацієнти 2-ї групи, в якій приймали таблетований німесулід, відзначали наявність головного болю і запаморочення. Один пацієнт із 3-ї групи, в якій приймали диклофенак, відзначив біль в епігастральній ділянці та 4 пацієнта — головний біль. Відміна препаратів не знадобилася [11].

Таким чином, німесулід є дієвим препаратом із прийнятним профілем безпеки, що ефективно усуває больовий синдром у пацієнтів із гострим подагричним артритом та характеризується швидким початком дії.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Елисеєв М.С., Барскова В.Г.** (2007) Современные принципы диагностики и лечения подагры. Рос. междунар. журн., 15: 26.
2. **Ткаченко М.В.** (2017) Гіпоурикемічна терапія для профілактики та лікування подагри: актуальний стан проблеми. Мир медицини и биологии, 4(62): 197–203.
3. **Макаренко Е.В.** (2017) Подагра: современные принципы диагностики и лечения. Вест. Витеб. гос. мед. ун-та, 16(6): 7–22.
4. **Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Крилова А.С.** (2019) Роль гіперурикемії в розвитку серцево-судинних захворювань. Укр. кардіол. журн., 26(3): 78–91.
5. **Richette P., Doherty M., Pascual E. et al.** (2017) 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann. Rheum. Dis., 76(1): 29–42 (<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707>).
6. **Елисеєв М.С., Желябина О.В.** (2017) Применение нимесулида в лечении подагры. Мед. совет, 17: 102–104.
7. **Атаханова Л.Э., Цурко В.В., Булеева И.М. и др.** (2007) Подагра: от этиологии и патогенеза к диагностике и рациональной фармакотерапии. Современ. ревматол., 1: 13–18.
8. **Барскова В.Г.** (2008) Нимесулид в лечении подагрического артрита. Справоч. поликлин. врача, 3: 80–83.
9. **Барскова В.Г., Елисеєв М.С., Насонова В.А.** (2006) Нимесулид: механизмы действия и применение при подагре. Справоч. поликлин. врача, 8: 11–15.
10. **Барскова В.Г., Насонова В.А., Цапина Т.Н. и др.** (2004) Эффективность и безопасность применения нимесулида при подагрическом артрите. Клин. мед., 82(12): 49–54.
11. **Кудаева Ф.М., Елисеєв М.С., Барскова В.Г., Насонова В.А.** (2007) Сравнение скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов различных форм нимесулида и диклофенака натрия при подагрическом артрите. Тер. архив, 5: 35–40.

## БЫСТРОЕ И ЭФФЕКТИВНОЕ УСТРАНЕНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПОДАГРИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Лукьянчук Евгения

**Резюме.** Подагра — системное тофусное заболевание, характеризующееся осаждением кристаллов моноурата натрия. Одним из основных симптомов подагры является артрит, который проявляется болью и припухлостью суставов. Терапия пациентов с подагрой включает лечение острых подагрических атак и их профилактику. Согласно рекомендациям EULAR от 2016 г., в качестве первой линии терапии рекомендуется комплексное лечение с применением колхицина и/или нестероидных противо-

воспалительных препаратов (НПВП), или кортикостероидов. При этом установлено, что применение НПВП при приступе острого подагрического артрита более чем в 90% случаев приводит к полному устранению болевого синдрома в течение 5–8 дней. В этом контексте применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 может иметь некоторые преимущества по сравнению с неселективными НПВП. Одним из перспективных препаратов для облегчения болевого синдрома при подагре является нимесулид. В статье представлен обзор данных литературы по основным аспектам эффективности и профиля безопасности препарата нимесулид при остром подагрическом артрите. Нимесулид является действенным средством, обеспечивающим купирование артрита даже в тех случаях, когда терапия другими НПВП неэффективна. Нимесулид в этом случае позволяет достичь двукратного снижения выраженности болевого синдрома пациентов уже через 5 дней после замены им неэффективного НПВП. Таким образом, нимесулид является действенным препаратом с хорошей переносимостью, эффективно купирует подагрический приступ.

**Ключевые слова:** подагра, острый подагрический артрит, НПВП, нимесулид.

## RAPID AND EFFECTIVE PAIN RELIEF IN PATIENTS WITH ACUTE GOUTY ARTHRITIS

Lukyanchuk Evgenia

**Abstract.** Gout is a systemic tofus disease characterized by the deposition of sodium monourate crystals. One of the main manifestations of gout is arthritis, which is manifested by pain and swelling of the joints. Treatment of gout includes treatment of acute gout attacks and their prevention. According to the EULAR guidelines of 2016, complex treatment with colchicine and/or nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or corticosteroids is recommended as first-line therapy. It is shown that the use of NSAIDs in an attack of acute gouty arthritis in more than 90% of cases leads to complete pain relief within 5–8 days. In this context, the use of selective COX-2 inhibitors may have some advantages over non-selective NSAIDs. One of the promising drugs to relieve pain in gout is nimesulide. The article presents an overview of the literature on the main aspects of the effectiveness and safety profile of the drug nimesulide in acute gouty arthritis. Nimesulide is an effective even when treatment with other NSAIDs has been ineffective. Nimesulide in this case allows to achieve a twofold reduction in the severity of pain in patients within 5 days after the replacement of ineffective NSAIDs with nimesulide. Thus, nimesulide is an effective drug with good tolerability, which effectively relieves gout.

**Key words:** gout, acute gouty arthritis, NSAIDs, nimesulide.