

**І.І. Шаповал**  
**М.А. Станіславчук**

Вінницький національний  
медичний університет  
ім. М.І. Пирогова

**Ключові слова:** анкілозивний  
спондиліт, фіброміалгія,  
лікування, дулоксетин.

## ВПЛИВ ДУЛОКСЕТИНУ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ ЗА УМОВ КОМОРБІДНОСТІ З ФІБРОМІАЛГІЄЮ

**Актуальність.** Лікування пацієнтів із анкілозивним спондилітом (АС) залишається складним завданням ревматології, що не в останню чергу пов'язано з коморбідністю АС з іншими патологічними станами, зокрема з фіброміалгією (ФМ). EULAR для корекції болю при ФМ рекомендує дулоксетин, однак вплив дулоксетину на ефективність лікування хворих на АС з ФМ залишається не визначеним. **Мета дослідження:** оцінити вплив дулоксетину на ефективність лікування хворих на АС за умов коморбідності з ФМ. **Методи та матеріали.** У дослідження було включено 106 хворих на АС, зокрема 49 осіб з ФМ. Сформовано три групи: у 1-й та 2-й групах отримували стандартну схему, пацієнтам 3-ї групи додатково призначали дулоксетин. Ефективність лікування оцінювали за критеріями ASAS 20 та 40. **Результати.** Стандартна терапія забезпечувала зниження показників активності захворювання, функціонального стану та якості життя у хворих на АС без ФМ, але не викликала значимого регресу клінічних симптомів у пацієнтів із супутньою ФМ. У хворих на АС за наявності ФМ шанси резистентності до лікування виявились істотно вищими (ВШ 3,35; 95% ДІ 1,02–11,03). Застосування дулоксетину підвищувало ефективність лікування хворих на АС з ФМ і збільшувало шанси досягнення ASAS 20 через 12 тиж (ВШ 10,7; 95% ДІ 2,85–40,9,  $p < 0,01$ ). **Висновки.** Фіброміалгія є незалежним предиктором резистентності до лікування у хворих на АС.

### ВСТУП

Лікування пацієнтів із анкілозивним спондилітом (АС) залишається актуальною проблемою сучасної ревматології, що пояснюється високою поширеністю захворювання (0,1–1,4% загальної популяції), раннім початком, прогресуючим перебігом та значною інвалідизацією осіб молодого віку [9, 14]. Провідним клінічним синдромом АС є больовий, який на початку захворювання проявляється ноцицептивним компонентом внаслідок активного запального процесу. За умов прогресування захворювання з остеопротіферацією та анкілозуванням відбувається звуження міжхребцевих отворів, компресія нервових стовбурів і створюються передумови для виникнення нейропатичного больового синдрому. Окрім цього, больовий синдром у частини хворих на АС може доповнюватися супутньою фіброміалгією (ФМ) [1, 2, 10]. За наявності ФМ ефективність лікування хворих на АС може істотно знижуватися, що засвідчено при застосуванні інгібіторів фактора некрозу пухлини (ФНП)- $\alpha$  [5, 28]. Зазначене спонукає до пошуку засобів, що зменшують центральну сенситизацію та нейропатичну складову болю і при цьому не погіршують перебігу АС.

Згідно з рекомендаціями EULAR (2016) для контролю больового синдрому при ФМ рекомендований дулоксетин [26]. Дулоксетин є інгібітором зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, що підвищує серотонінергічну та норадренергічну трансмісію у центральній нервовій системі, сповільнює передачу больових імпульсів, виявляє прямий знеболювальний ефект, зменшує гіпералгезію та алодинію [29, 31]. Наявні клінічні докази прямого знеболювального ефекту дулоксетину у пацієнтів із хронічним болем у спині [16, 23]. Вплив дулоксетину на ефективність лікування хворих на АС, асоційований із ФМ, залишається нез'ясованим.

Мета роботи — оцінити вплив дулоксетину на ефективність лікування хворих на АС за умов коморбідності з ФМ.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження увійшли 106 хворих на АС (середній вік —  $44,1 \pm 10,5$  року, 85 (80,2%) чоловіків), які спостерігалися в ревматологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова (з 2019 р. — Високоспеціалізований клінічний

центр ревматології, остеопорозу та біологічної терапії Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради»). Дослідження виконували з дотриманням Гельсінської декларації (1964 р.) та інших нормативних документів, що засвідчено комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Діагноз АС встановлювали згідно з модифікованими Нью-Йоркськими критеріями [25]. Серед хворих на АС було 103 (97,2%) особи з III–IV рентгенологічною стадією сакроілеїту, 81 (79,0%) особа, позитивна за HLA B-27, 103 (97,2%) особи були з високою активністю захворювання за BASDAI  $\geq 4,0$ , 90 (84,9%) осіб — з тяжкими функціональними розладами за BASFI  $\geq 4,0$ . Середній термін встановлення діагнозу становив  $6,68 \pm 6,76$  року.

Діагноз ФМ встановлювали за критеріями mACR 2010 (modified 2010 ACR diagnostic criteria) [32]. Супутня ФМ виявлена у 49 (46,2%) пацієнтів.

Хворі на АС були розподілені на три групи: 1) без ФМ (n=57), стандартне лікування; 2) з ФМ (n=27), стандартне лікування; 3) з ФМ (n=22), лікування із включенням дулоксетину. Стандартна схема лікування (згідно з наказом МОЗ України від 12.10.2006 р. № 676 та Клінічної настанови МОЗ України «Аксіальний спондилоартрит (Анкілозивний спондилоартрит)» (2017 р.) включала застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) (у стабільній дозі, яка не змінювалась упродовж останніх двох тижнів); хворобомодифікуючий засіб (метотрексат або сульфасалазин) у стабільній дозі, що не змінювалась щонайменше 4 останні тижні, модифікована схема додатково включала дулоксетин (перорально 30 мг/добу упродовж 1-го тижня, з переходом на 60 мг/добу з 2-го тижня). Період відкритого контрольованого лікування становив 12 тиж.

Ефективність лікування оцінювали за динамікою клініко-лабораторних маркерів активності АС (BASDAI, ASDAS) [17, 27], функціональних та метрологічних індексів BASFI, BASMI [13, 18, 19], показників стану здоров'я та якості життя (HAQ, ASQoL, ASAS HI/EF) [12, 15, 21, 22, 33], загального впливу АС на життя, на думку пацієнта (BAS-G — Patient global) [20], визначали критерії ASAS20 та ASAS40 [3, 11].

У хворих на АС оцінювали динаміку складових шкали полісимптомного дистресу (PSD) — індексу поширеності болю (WPI), шкали тяжкості симптомів (SSS) [32]. Рівень втоми визначали за індексом MAF (Multidimensional Assessment of Fatigue) [6, 7]. Рівень болю оцінювали за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). Для комплексної оцінки симптомів ФМ застосовували опитувальник FIQR (Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire) [8].

Статистичне опрацювання результатів проводили відомими методами варіаційної статистики за допомогою IBM Statistics SPSS22. Для оцінки різниці між групами за нормального розподілу використовували t-критерій Стьюдента, а при розподілі, що відрізнявся від нормального — U-критерій Ман-

на — Уїтні. Нормальність розподілу перевіряли за критеріями Вілкоксона та Шапіро — Уїлка. Зв'язок між показниками визначали за допомогою кореляції Спірмана, при порівнянні частоти змін користувалися точним методом Фішера. Оцінювали відношення шансів (ВШ) та 95% довірчий інтервал (ДІ). Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Групи хворих на АС були репрезентативними за основними клініко-демографічними параметрами, показниками активності захворювання (ASDAS-ШОЕ, BASDAI), рентгенологічною стадією, середнім терміном встановлення діагнозу (табл. 1). Однак у хворих на АС з ФМ (2-га та 3-тя групи) виявлялися вищі показники індексу BASFI (у 1,25 та 1,33 раза,  $p < 0,001$ ), спостерігалася тенденція до підвищення ASAS HI, ASAS EF та HAQ порівняно із хворими на АС без ФМ (1-ша група). Також у хворих 1-ї групи реєстрували нижчі показники полісимптомного дистресу (WPI, SSS, PSD), ніж у хворих 2-ї та 3-ї груп ( $p < 0,001$ ). Групи 2-га та 3-тя за всіма клініко-

Таблиця 1  
Характеристика груп хворих на АС залежно від наявності супутньої ФМ та вибраної схеми лікування

Показник	Група			P
	1-ша (n=57)	2-га (n=27)	3-тя (n=22)	
Чоловіки, n (%)	49 (86,0)	22 (81,5)	14 (63,6)	$p_{1,2}=0,747$
Жінки, n (%)	8 (14,0)	5 (18,5)	8 (36,4)	$p_{2,3}=0,202$
Вік, років (M $\pm\sigma$ )	42,8 $\pm$ 10,4	46,2 $\pm$ 12,5	44,8 $\pm$ 7,57	$p_{1,2}=0,217$ $p_{2,3}=0,619$
Тривалість захворювання, років (M $\pm\sigma$ )	9,63 $\pm$ 7,60	13,3 $\pm$ 10,2	11,5 $\pm$ 5,52	$p_{1,2}=0,104$ $p_{2,3}=0,619$
Термін встановлення діагнозу, років (M $\pm\sigma$ )	5,85 $\pm$ 5,86	7,89 $\pm$ 9,06	7,36 $\pm$ 5,56	$p_{1,2}=0,449$ $p_{2,3}=0,599$
Ro-стадія II, n (%)	1 (1,8)	0 (0,0)	2 (9,1)	$p_{1,2}=0,678$ $p_{2,3}=0,196$
Ro-стадія III, n (%)	28 (49,1)	16 (59,3)	12 (54,5)	$p_{1,2}=0,484$ $p_{2,3}=0,778$
Ro-стадія IV, n (%)	28 (49,1)	11 (40,7)	8 (36,4)	$p_{1,2}=0,493$ $p_{2,3}=0,777$
HLA B27 (+), n (%)	39 (68,4)	22 (81,5)	20 (90,9)	$p_{1,2}=0,296$ $p_{2,3}=0,436$
ASDAS-ШОЕ (M $\pm\sigma$ )	3,83 $\pm$ 0,56	3,99 $\pm$ 1,02	3,71 $\pm$ 0,76	$p_{1,2}=0,434$ $p_{2,3}=0,268$
BASDAI (M $\pm\sigma$ )	6,03 $\pm$ 1,07	6,49 $\pm$ 1,67	6,70 $\pm$ 1,53	$p_{1,2}=0,202$ $p_{2,3}=0,640$
BASFI (M $\pm\sigma$ )	5,18 $\pm$ 1,98	6,49 $\pm$ 1,58	6,91 $\pm$ 1,94	$p_{1,2}=0,001$ $p_{2,3}=0,331$
BASMI (M $\pm\sigma$ )	3,95 $\pm$ 2,32	4,52 $\pm$ 1,76	4,55 $\pm$ 1,57	$p_{1,2}=0,216$ $p_{2,3}=0,955$
ASAS HI (M $\pm\sigma$ )	6,68 $\pm$ 1,90	7,62 $\pm$ 2,32	7,55 $\pm$ 2,15	$p_{1,2}=0,080$ $p_{2,3}=0,914$
ASAS EF (M $\pm\sigma$ )	3,32 $\pm$ 0,95	3,74 $\pm$ 0,98	3,50 $\pm$ 1,14	$p_{1,2}=0,082$ $p_{2,3}=0,465$
HAQ (M $\pm\sigma$ )	1,05 $\pm$ 0,38	1,23 $\pm$ 0,63	1,34 $\pm$ 0,52	$p_{1,2}=0,104$ $p_{2,3}=0,477$
WPI (M $\pm\sigma$ )	4,54 $\pm$ 1,56	8,44 $\pm$ 2,29	8,50 $\pm$ 2,52	$p_{1,2}<0,001$ $p_{2,3}=0,257$
SSS (M $\pm\sigma$ )	4,93 $\pm$ 1,40	7,56 $\pm$ 1,80	8,32 $\pm$ 1,73	$p_{1,2}<0,001$ $p_{2,3}=0,603$
PSD (M $\pm\sigma$ )	9,47 $\pm$ 1,83	16,0 $\pm$ 2,43	16,8 $\pm$ 2,72	$p_{1,2}<0,001$ $p_{2,3}=0,253$

p – достовірність відмінностей між групами.

Вплив стандартної та модифікованої схем лікування на показники активності захворювання та якості життя хворих на АС залежно від асоціації з ФМ

Показник		Група			
		1-ша (n=57)	2-га (n=27)	3-тя (n=22)	p-динаміка
ASDAS (M±σ)	До лікування	3,83±0,56	3,99±1,02	3,71±0,76	p <sub>1,2</sub> =0,134
	Через 12 тиж	3,33±0,65***	3,56±0,82	3,10±0,74*	p <sub>1,3</sub> =0,07
	динаміка, %	-12,8±10,8	-9,67±10,0	-16,5±9,71	p <sub>2,3</sub> <0,05
BASDAI (M±σ)	До лікування	6,03±1,07	6,49±1,67	6,70±1,53	p <sub>1,2</sub> =0,195
	Через 12 тиж	5,29±0,97***	5,82±1,24	5,65±1,31*	p <sub>1,3</sub> <0,05
	динаміка, %	-11,9±10,0	-9,07±9,13	-15,5±8,82	p <sub>2,3</sub> <0,01
BASMI (M±σ)	До лікування	3,95±2,32	4,52±1,76	4,55±1,57	p <sub>1,2</sub> =0,104
	Через 12 тиж	3,91±2,29	4,56±1,76	4,50±1,50	p <sub>1,3</sub> =0,255
	динаміка, %	-0,57±3,10	0,93±4,81	-0,65±3,05	p <sub>2,3</sub> =0,159
BASFI (M±σ)	До лікування	5,18±1,98	6,49±1,58	6,91±1,94	p <sub>1,2</sub> =0,164
	Через 12 тиж	4,52±1,84	5,83±1,27	5,81±1,48*	p <sub>1,3</sub> =0,830
	динаміка, %	-12,9±11,5	-9,05±8,20	-14,4±9,28	p <sub>2,3</sub> <0,05
BAS-G Patient global (M±σ)	До лікування	6,54±1,62	7,04±1,85	7,05±1,81	p <sub>1,2</sub> <0,05
	Через 12 тиж	5,28±1,72***	6,22±1,78	5,18±1,71**	p <sub>1,3</sub> =0,108
	динаміка, %	-19,6±15,5	-11,5±12,5	-24,9±21,8	p <sub>2,3</sub> <0,05
ASAS HI (M±σ)	До лікування	6,68±1,90	7,62±2,32	7,55±2,15	p <sub>1,2</sub> =0,052
	Через 12 тиж	5,26±1,63***	6,62±1,96	5,41±1,87**	p <sub>1,3</sub> =0,071
	динаміка, %	-19,8±18,8	-11,9±11,7	-26,2±22,9	p <sub>2,3</sub> <0,05
ASAS EF (M±σ)	До лікування	3,32±0,95	3,73±1,00	3,50±1,14	p <sub>1,2</sub> <0,05
	Через 12 тиж	2,63±0,79***	3,31±1,01	2,50±0,91**	p <sub>1,3</sub> =0,233
	динаміка, %	-19,2±17,4	-11,0±13,6	-25,0±23,9	p <sub>2,3</sub> <0,05
HAQ (M±σ)	До лікування	1,05±0,38	1,23±0,63	1,34±0,53	p <sub>1,2</sub> =0,744
	Через 12 тижнів	0,91±0,33*	1,06±0,45	1,05±0,32*	p <sub>1,3</sub> <0,05
	динаміка, %	-12,3±11,5	-11,9±9,69	-17,8±11,7	p <sub>2,3</sub> =0,098
ASQoL (M±σ)	До лікування	9,05±3,71	12,6±3,09	13,3±2,23	p <sub>1,2</sub> <0,05
	Через 12 тижнів	7,70±3,08*	11,6±2,60	11,4±2,42*	p <sub>1,3</sub> =0,722
	динаміка, %	-13,5±13,4	-6,95±8,69	-13,0±16,6	p <sub>2,3</sub> =0,133

\*Статистично значимі відмінності відносно стану «До лікування» (\* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001), критерій U Манна – Уїтні; p – достовірність відмінностей між групами в динаміці показників.

демографічними параметрами були репрезентативними. У пацієнтів з АС без ФМ відзначали ознаки легкого та помірного дистресу (PSD 4–11 балів), у той час як у пацієнтів з ФМ — тяжкого та дуже тяжкого дистресу (PSD 12–31 бал).

Через 12 тиж стандартного лікування у хворих на АС без ФМ спостерігалось статистично значиме зниження показників активності захворювання (табл. 2). Так, у пацієнтів 1-ї групи індекси ASDAS і BASDAI знизилися на 12,8±10,8 та 11,9±10,0% (p<0,05), виявлялася тенденція до зниження індексу BASFI (p=0,1), і не спостерігалось статистично значимих змін індексу BASMI. Застосування стандартної схеми лікування не викликало суттєвих змін показників активності захворювання та функціональних параметрів у хворих на АС з ФМ (2-га група).

Застосування схеми лікування із включенням дулоксетину сприяло більш суттєвому регресу клінічних симптомів у хворих на АС із ФМ. Так, у пацієнтів 3-ї групи реєструвалось статистично значиме зниження індексів ASDAS (на 16,5±9,71%), BASDAI (на 15,5±8,82%) та BASFI (на 14,4±9,28%). Зазначимо, що у 3-й групі середня динаміка показників ASDAS, BASDAI та BASFI була статистично значимо вищою (в 1,70; 1,71 та 1,59 раза відповідно, p<0,05), ніж у 2-й групі. У 3-й групі не спостерігалось суттєвих змін індексу BASMI, як і в інших групах.

Встановлено, що 12-тижневе застосування стандартної схеми лікування забезпечувало статистично значиме покращення показників стану здоров'я у хворих на АС без ФМ, але не забезпечувало до-

статньої динаміки у хворих на АС з ФМ. Так, у пацієнтів 1-ї групи реєструвалось зниження показників BAS-G, ASAS HI та ASAS EF (у середньому на 19,6; 19,8 та 19,2%, p<0,001), HAQ (на 12,3%, p<0,05) та ASQoL (на 13,5%, p<0,05). У 2-й групі під впливом 12-тижневої стандартної схеми лікування спостерігалась тенденція (p=0,1) до покращення показників стану здоров'я (BAS-G, ASAS HI, HAQ), а якість життя за ASQoL практично не змінилася.

Включення дулоксетину у схему лікування пришвидшувало розвиток позитивної динаміки показників стану здоров'я та якості життя хворих на АС з ФМ. У 3-й групі реєструвалось статистично значиме зниження таких показників, як BAS-G (на 24,9%, p<0,01), ASAS HI та ASAS EF (на 26,0 та 25,0%, p<0,01), HAQ та ASQoL (на 17,8 та 13,0%, p<0,05). У 3-й групі середня динаміка BAS-G, ASAS HI та ASAS EF виявилась вищою (у 2,17; 2,20 та 2,27 раза, p<0,05), ніж у 2-й групі.

У хворих на АС без ФМ 12-тижнева стандартна терапія сприяла зменшенню вираженості ознак легкого та помірного полісимптомного дистресу (табл. 3): виявлялося зниження WPI, SSS та PSD (на 12,1; 13,4 та 14,4%, p<0,05). У 2-й групі спостерігалась тенденція до зменшення вираженості центрального більшого синдрому зі зниженням WPI (p=0,1), зниженням шкали PSD (у середньому на 11,5%, p<0,05), але показник SSS, що характеризує тяжкість психологічних та соматичних симптомів, практично не змінився. Включення дулоксетину до схеми лікування пришвидшувало зменшення ви-

Вплив стандартної та модифікованої схем лікування на кількісні показники ФМ у хворих на АС

Показник	Група 1, n=57	Група 2, n=27	Група 3, n=22	р-динаміка	
WPI (M±σ)	До лікування	4,54±1,56	8,44±2,29	8,50±2,52	p <sub>1,2</sub> =0,486
	Через 12 тижнів	3,86±1,17*	7,26±2,23	6,18±1,59***	p <sub>1,3</sub> <0,01
	динаміка, %	-12,1±16,5	-13,4±15,6	-23,9±18,6	p <sub>2,3</sub> <0,05
SSS (M±σ)	До лікування	4,93±1,40	7,56±1,80	8,32±1,73	p <sub>1,2</sub> =0,182
	Через 12 тижнів	4,18±1,07**	6,89±1,53	6,32±1,25***	p <sub>1,3</sub> <0,05
	динаміка, %	-13,4±14,3	-7,93±11,6	-21,8±16,9	p <sub>2,3</sub> <0,05
PSD (M±σ)	До лікування	9,47±1,83	16,0±2,43	16,8±2,72	p <sub>1,2</sub> =0,113
	Через 12 тижнів	8,04±1,52***	14,1±2,41*	12,5±2,20***	p <sub>1,3</sub> <0,001
	динаміка, %	-14,4±10,6	-11,5±7,24	-25,2±9,91	p <sub>2,3</sub> <0,001
FIQR (M±σ)	До лікування	32,5±12,4	55,8±15,9	52,8±16,1	p <sub>1,2</sub> =0,250
	Через 12 тиж	26,9±11,1*	47,2±14,7*	39,4±13,0**	p <sub>1,3</sub> <0,001
	динаміка, %	-17,0±13,3	-15,8±7,66	-25,5±7,69	p <sub>2,3</sub> <0,001
ВАШ (M±σ)	До лікування	6,88±1,74	6,78±2,38	7,09±1,60	p <sub>1,2</sub> =0,969
	Через 12 тиж	5,56±1,75***	5,41±1,72*	5,50±1,54**	p <sub>1,3</sub> =0,390
	динаміка, %	-19,6±19,3	-17,8±13,7	-21,3±18,4	p <sub>2,3</sub> =0,225
MAF (M±σ)	До лікування	28,2±6,68	36,7±8,07	37,2±6,62	p <sub>1,2</sub> <0,05
	Через 12 тиж	27,3±6,45	36,5±8,39	34,3±6,02	p <sub>1,3</sub> <0,01
	динаміка, %	-2,96±6,24	-0,73±3,79	-7,42±8,33	p <sub>2,3</sub> <0,01

\*Статистично значимі відмінності відносно стану «До лікування» (\* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001), критерій U Манна – Уїтні; р – достовірність відмінностей між групами в динаміці показників.

раженості ознак центрального больового синдрому та психологічних розладів у хворих на АС з ФМ. Через 12 тиж у пацієнтів 3-ї групи реєструвалося статистично значуще зниження WPI та SSS (у середньому на 23,9 та 21,8%, p<0,001), що зумовило більш значиме зниження вираженості ознак полісимптомного дистресу за шкалою PSD (на 25,2%, p<0,001). У 3-й групі середня динаміка WPI та SSS перевищувала динаміку аналогічних показників у 2-й групі в 1,78 та 2,75 раза (p<0,05), а PSD — у 2,19 раза (p<0,001). За шкалою FIQR виявлялись аналогічні міжгрупові відмінності: динаміка цього показника у 3-й групі була в 1,61 раза вищою, ніж у 2-й групі (p<0,001).

На наступному етапі була проведена оцінка впливу стандартної та модифікованої схеми лікування на динаміку окремих симптомів — болю та втоми у хворих на АС залежно від наявності ФМ (див. табл. 3). Через 12 тиж лікування у 1-й групі показник ВАШ знизився на 19,6% (p<0,001), у той же час не було суттєвих змін показника втоми (MAF). У 2-й групі реєструвалося статистично значиме зниження показника ВАШ (на 17,8%, p<0,05), у той же час показник втоми MAF практично не змінився. У пацієнтів 3-ї групи виявлено статистично значиме зниження ВАШ (на 21,3%, p<0,01), спостерігалася стійка тенденція до зменшення MAF (p=0,1). У 3-й групі динаміка MAF виявилася суттєвішою (p<0,05), ніж у 2-й групі.

Результати наших досліджень свідчать (табл. 4), що через 12 тиж стандартної терапії у хворих на АС без ФМ (1-ша група) виявлено 36,8% респондерів за ASAS 20, 10,5% респондерів — за ASAS 40 та 63,2% нереспондерів. У хворих на АС із супутньою ФМ (2-га група), які отримували стандартну схему лікування, реєструвалося лише 14,8% респондерів за ASAS 20, не виявлено жодного респондера за ASAS 40, отже, 85,2% осіб виявилися нереспондерами. Частка нереспондерів у 2-й групі була більшою в 1,35 раза (p<0,05), ніж у 1-й групі.

У хворих на АС з ФМ, які упродовж 12 тиж додатково отримували дулоксетин (3-тя група), виявлено 68,2% респондерів за ASAS 20, 13,6% респондерів — за ASAS 40, а частка нереспондерів становила 31,8% відповідно. Частка нереспондерів у 3-й групі виявилася статистично значуще меншою, ніж у 2-й групі (у 2,68 раза, p<0,001) та у 1-й групі (в 1,98 раза, p<0,05).

Таким чином, у хворих на АС без ФМ застосування стандартної 12-тижневої схеми лікування забезпечувало позитивну динаміку більшості клінічних параметрів, сприяло покращенню функціональної здатності хворих, на відміну від пацієнтів із супутньою ФМ. Застосування дулоксетину забезпечувало більш виражене зниження показників активності захворювання, покращення функціонального стану, зменшення вираженості ознак полісимптомного дистресу у пацієнтів з АС та супутньою ФМ. За наявності ФМ у хворих на АС суттєво зростали шанси досягнення клінічного ефекту на рівні ASAS 20 через 12 тиж при застосуванні стандартної схеми лікування (ВШ 3,35; 95% ДІ 1,02–11,03, p<0,05). Прийом дулоксетину підвищував шанси досягнути ASAS 20 у хворих на АС із супутньою ФМ (ВШ 10,7; 95% ДІ 2,85–40,9, p<0,01).

Таблиця 4

Ефективність лікування хворих на АС за ASAS 20 та ASAS 40 через 12 тижнів стандартної терапії та терапії з додаванням дулоксетину

Характеристика	Група 1, n=57	Група 2, n=27	Група 3, n=22	р	
Респондери, n (%)	ASAS 20	21 (36,8%)	4 (14,8%)	15 (68,2%)	p <sub>1,2</sub> =0,044
	ASAS 40	6 (10,5%)	0 (0,0%)	3 (13,6%)	p <sub>1,3</sub> =0,022 p <sub>2,3</sub> =0,0002
Нереспондери, n (%)	ASAS 20	36 (63,2%)	23 (85,2%)	7 (31,8%)	p <sub>1,2</sub> =0,170 p <sub>1,3</sub> =0,703 p <sub>2,3</sub> =0,083
	ASAS 40	36 (63,2%)	23 (85,2%)	7 (31,8%)	p <sub>1,2</sub> =0,044 p <sub>1,3</sub> =0,022 p <sub>2,3</sub> =0,0002

р – достовірність відмінностей між групами.

У процесі лікування у хворих на АС (n=106) відзначена поява окремих побічних ефектів фармакотерапії, а саме головного болю — 24 (22,7%), нудоти — 14 (13,2%), сонливості — 8 (7,6%), запаморочення — 14 (13,2%), порушення смаку — 1 (0,9%), кропив'янки — 3 (2,8%), печії — 7 (6,6%), кон'юнктивіту — 1 (0,9%), зменшення маси тіла — 1 (0,9%), підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові — 14 (13,2%) випадків. Порівняльна оцінка частоти виявлених симптомів у хворих на АС без ФМ (1-ша група) та з ФМ (2-га група), які отримували стандартну фармакотерапію, не виявила статистично значущих відмінностей. Однак у хворих на АС з ФМ, які додатково отримували дулоксетин (3-тя група), реєструвалася стійка тенденція до підвищення частоти скарг на головний біль (p=0,062), нудоту (p=0,089), денну сонливість (p=0,077) та запаморочення (p=0,059), ніж у хворих на АС з ФМ у 2-й групі.

### ОБГОВОРЕННЯ

Досвід застосування дулоксетину у хворих на АС, зокрема залежно від коморбідних станів, залишається обмеженим. V.F. Azevedo та співавтори (2011) описали два клінічні випадки застосування дулоксетину (60 мг/добу) хворими на АС з рефрактерним до НПЗП болем у спині [4]. Засвідчено, що прийом дулоксетину упродовж 6 тиж (на тлі застосування НПЗП) забезпечив значне зменшення вираженості болю у спині у хворих на АС в обох описаних клінічних випадках. Y. Li та співавтори (2013) оцінили вплив дулоксетину у 55 хворих на АС з депресивними і тривожними розладами, і, поряд зі зменшенням ознак депресії, відзначили зменшення вираженості болю у спині та зниження індексу BASDAI [24].

За даними подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, до якого увійшов 401 учасник з хронічним нейропатичним болем у нижній ділянці спини з інтенсивністю болю >4 балів за 11-бальною шкалою Brief Pain Inventory, дулоксетин у дозі 60 мг 1 раз на добу впродовж 12 тиж викликав зменшення вираженості больового синдрому, покращував загальну оцінку стану пацієнтів, однак частіше викликав окремі побічні ефекти (у 15,2% випадків проти 5,4% у групі плацебо) [30]. S. Konno та співавтори (2016) показали у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (485 учасників), що 14-тижневий прийом дулоксетину зменшував вираженість больового синдрому та покращував функціональний стан хворих із хронічним болем у нижній ділянці спини. У групі дулоксетину частіше реєструвалися такі побічні ефекти, як сонливість, нудота, запаморочення, сухість у роті, запор [23].

Таким чином, отримані нами результати загалом узгоджуються з результатами інших досліджень і дозволяють стверджувати про доцільність застосування інгібітора зворотного захоплення серотоніну норадреналіну та серотоніну (дулоксетину) у хворих на АС, асоційований із ФМ. Наш позитивний досвід застосування дулоксетину у хворих на АС із супутньою ФМ, діагностованою вперше, потребує під-

твердження в більш масштабних дослідженнях та контролю віддалених результатів.

### ВИСНОВКИ

Стандартна терапія забезпечувала зниження показників активності захворювання, покращувала функціональний стан та якості життя хворих на АС без ФМ і не викликала значимого регресу клінічних симптомів у пацієнтів із супутньою ФМ. У хворих на АС за наявності ФМ шанси резистентності до лікування істотно зростають (ВШ 3,35; 95% ДІ 1,02–11,03). Застосування дулоксетину підвищувало ефективність лікування хворих на АС з ФМ і збільшувало шанси досягнення ASAS 20 через 12 тиж (ВШ 10,7; 95% ДІ 2,85–40,9, p<0,01).

### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Aloush V., Ablin J.N., Reitblat T. et al.** (2007) Fibromyalgia in women with ankylosing spondylitis. *Rheumatol. Int.*, 27(9): 865–868.
2. **Amiri A.H., Sedighi O.** (2014) Prevalence of fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis. *Med. J. D.Y. Patil. Univ.*, 7(3): 338.
3. **Anderson J.J., Baron G., van Der Heijde D. et al.** (2001) Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.*, 44(8): 1876–1886.
4. **Azevedo V.F., Serrato V., Grande M.A.A.** (2011) Duloxetine to treat chronic inflammatory low back pain in ankylosing spondylitis patients. *Rev. Dor.*, 12(4): 358–361.
5. **Bello N., Etcheto A., Béal C. et al.** (2016) Evaluation of the impact of fibromyalgia in disease activity and treatment effect in spondyloarthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 18(1): 1–7.
6. **Belza B.L., Henke C.J., Yelin E.H. et al.** (1993) Correlates of fatigue in older adults with rheumatoid arthritis. *Nurs. Res.*, 42(2): 93–99.
7. **Belza B., Miyawaki C.E., Liu M. et al.** (2018) A systematic review of studies using the Multidimensional Assessment of Fatigue scale. *J. Nursing. Measurement*, 26(1): 36–74.
8. **Bennett R.M., Friend R., Jones K.D. et al.** (2009) The revised fibromyalgia impact questionnaire (FIQR): validation and psychometric properties. *Arthritis Res. Ther.*, 11(4): R120.
9. **Bijlsma J.** (2018) EULAR textbook on rheumatic diseases. 3<sup>rd</sup> ed. BMJ Publishing Group, p. 368–377.
10. **Branco J.C., Bannwarth B., Failde I. et al.** (2010) Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin. Arthritis Rheum.*, 39(6): 448–453.
11. **Brandt J., Listing J., Sieper J. et al.** (2004) Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF $\alpha$  treatment in ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 63(11): 1438–1444.
12. **Bruce B., Fries J.F.** (2005). The health assessment questionnaire (HAQ). *Clin. Exp. Rheumatol.*, 23(5): S14.
13. **Calin A., Garrett S., Whitelock H. et al.** (1994) A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J. Rheumatol.*, 21(12): 2281–2285.
14. **Dean L.E., Jones G.T., MacDonald A.G. et al.** (2013) Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*, 53(4): 650–657.
15. **Doward L., Spoorenberg A., Cook S.A. et al.** (2003) Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 62(1): 20–26.
16. **Enomoto H., Fujikoshi S., Funai J. et al.** (2017). Assessment of direct analgesic effect of duloxetine for chronic low back pain: post hoc path analysis of double-blind, placebo-controlled studies. *J. Pain Res.*, 10: 1357.
17. **Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L.G. et al.** (1994). A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J. Rheumatol.*, 21(12): 2286–2291.

18. **Jenkinson T.R., Mallorie P.A., Whitelock H.C. et al.** (1994) Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J. Rheumatol.*, 21(9): 1694–1698.

19. **Jones S.D., Porter J., Garrett S.L. et al.** (1995) A new scoring system for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BAS-MI). *J. Rheumatol.*, 22(8): 1609.

20. **Jones S.D., Steiner A., Garrett S.L. et al.** (1996) The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). *Br. J. Rheumatol.*, 35: 66–71.

21. **Kiltz U., van der Heijde D., Boonen A. et al.** (2014) Development of a health index in patients with ankylosing spondylitis (ASAS HI): final result of a global initiative based on the ICF guided by ASAS. *Ann. Rheum. Dis.*, 0: 1–6.

22. **Kiltz U., van der Heijde D., Cieza A. et al.** (2011) Developing and validating an index for measuring health in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*, 50: 894–898.

23. **Konno S., Oda N., Ochiai T. et al.** (2016) Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of duloxetine monotherapy in Japanese patients with chronic low back pain. *Spine*, 41(22): 1709.

24. **Li Y., Zhang S.L., Zhu J. et al.** (2013) Impact of duloxetine on depression and anxiety in patients with ankylosing spondylitis: a case-control study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 93(13): 966–969.

25. **Linden S.V.D., Valkenburg H.A., Cats A.** (1984) Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.*, 27(4): 361–368.

26. **Macfarlane G.J., Kronisch C., Dean L.E. et al.** (2017) EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann. Rheum. Dis.*, 76(2): 318–328.

27. **Machado P., Landewé R., Lie E. et al. Assessment of SpondyloArthritis International Society** (2011) Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann. Rheum. Dis.*, 70(1): 47–53.

28. **Moltó A., Etcheto A., Gossec L. et al.** (2018) Evaluation of the impact of concomitant fibromyalgia on TNF alpha blockers' effectiveness in axial spondyloarthritis: results of a prospective, multicentre study. *Ann. Rheum. Dis.*, 77(4): 533–540.

29. **Onuțu A.H.** (2015) Duloxetine, an antidepressant with analgesic properties – a preliminary analysis. *Rom. J. Anaesth. Intensive Care*, 22(2): 123–128.

30. **Skljarevski V., Zhang S., Desai D et al.** (2010). Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. *J. Pain*, 11(12): 1282–1290.

31. **Wang C.F., Russell G., Strichartz G.R. et al.** (2015) The local and systemic actions of duloxetine in allodynia and hyperalgesia using a rat skin incision pain model. *Anesth. Analg.*, 121(2): 532–544.

32. **Wolfe F., Clauw D.J., Fitzcharles M.A. et al.** (2011) Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J. Rheumatol.*, 38(6): 1113–1122.

33. **Станіславчук М.А., Шаповал І.І., Заїчко К.О.** (2016) Адаптація та валідизація україномовної версії ASAS HEALTH INDEX AND ENVIRONMENTAL FACTORS у хворих на анкілозний спондиліт. *Укр. ревматол. журн.*, 3(65): 55–58.

## ВЛИЯНИЕ ДУЛОКСЕТИНА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ С ФИБРОМИАЛГИЕЙ

**И.И. Шаповал, М.А. Станиславчук**

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

**Резюме. Актуальность.** Лечение пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) остается сложной задачей ревматологии, что не в последнюю очередь связано с коморбидностью

АС с другими патологическими состояниями, в частности с фибромиалгией (ФМ). EULAR для коррекции боли при ФМ рекомендует дулоксетин, однако влияние дулоксетина на эффективность лечения больных АС с ФМ остается неопределенным. **Цель исследования:** оценить влияние дулоксетина на эффективность лечения больных АС в условиях коморбидности с ФМ. **Методы и материалы.** В исследование было включено 106 больных АС, в том числе 49 человек с ФМ. Сформировано три группы: в 1-й и 2-й группах получали стандартную схему, пациентам 3-й группы дополнительно назначали дулоксетин. Эффективность лечения оценивали по критериям ASAS 20 и 40. **Результаты.** Стандартная терапия обеспечивала снижение показателей активности заболевания, функционального состояния и качества жизни у больных АС без ФМ, но не вызвала значительного регресса клинических симптомов у пациентов с сопутствующей ФМ. У больных АС при наличии ФМ шансы резистентности к лечению оказались существенно выше (ОШ 3,35; 95% ДИ 1,02–11,03). Применение дулоксетина повышало эффективность лечения больных АС с ФМ и увеличивало шансы достижения ASAS 20 через 12 нед (ОШ 10,7; 95% ДИ 2,85–40,9,  $p < 0,01$ ). **Выводы.** Фибромиалгия является независимым предиктором резистентности к лечению у больных АС.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, фибромиалгия, лечение, дулоксетин.

## EFFECT OF DULOXETINE ON THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS AND COMORBIDITY WITH FIBROMYALGIA

**I.I. Shapoval, M.A. Stanislavchuk**

M.I. Pyrohova Vinnytsia National Medical University

**Abstract. Background.** Treatment of ankylosing spondylitis (AS) remains a difficult task in rheumatology, not least due to the comorbidity of AS with other pathological conditions, including fibromyalgia (FM). EULAR recommends duloxetine for the correction of pain in FM; however, the effect of duloxetine on the effectiveness of treatment of patients with AF with FM remains uncertain. **Aim of the study:** to rate the effect of duloxetine on the effectiveness of treating patients with AS and comorbid FM. **Methods and materials.** In study participated 106 patients with AS, including 49 individuals with concomitant FM. Patients divided into three groups: 1st and 2nd groups received a standard treatment regimen, for patients of the 3rd group additionally prescribed duloxetine. The effectiveness of treatment evaluated according to the criteria of ASAS 20 and 40. **Results.** Standard therapy reduced disease activity, functional status and quality of life

in patients with AS without FM, but didn't cause significant regression of clinical symptoms in patients with concomitant FM. In patients with AS and FM's presence, the chances of resistance to treatment were significantly higher (OR = 3.35; 95% CI 1.02–11.03). The use of duloxetine increased the effectiveness of treatment of patients with AS and FM and increased the chances of achieving ASAS 20 after 12 weeks (OR = 10.7; 95% CI 2.85–40.9,  $p < 0.01$ ).

**Conclusions.** Fibromyalgia is an independent predictor of resistance to treatment in patients with AS.

**Key words:** ankylosing spondylitis, fibromyalgia, treatment, duloxetine.

**Адреса для листування:**

Шаповал Ірина Іванівна  
21028, Вінниця, вул. Пирогова, 46  
Вінницький національний медичний  
університет ім. М.І. Пирогова,  
кафедра внутрішньої медицини № 1  
E-mail: shirina1312@gmail.com

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

**Феритин — простий і надійний маркер  
захворювання на COVID-19**

Підготував О.І. Осадчий

Поширення коронавірусної інфекції, викликаної SARS-CoV-2, спричинило світову пандемію. Однак на сьогодні немає однозначного розуміння патогенезу захворювання, і це питання потребує всебічного вивчення. Особливе значення в патогенезі захворювання приписують цитокинам, які спричиняють цитокиновий шторм і можуть використовуватися в якості прогностичних маркерів. Серед інших маркерів вивчається феритин. Коливання його концентрації при запаленні останнім часом інтенсивно вивчається і також може мати прогностичне значення. Метою цього ретроспективного дослідження стало визначення відмінності концентрації феритину у хворих на COVID-19 і без COVID-19 та його прогностичне значення. Результати дослідження опубліковано у часописі «Світовий журнал екстреної хірургії» (World Journal of Emergency Surgery) у 2021 р.

**Матеріали та методи дослідження**

У дослідження залучено когорту 101 пацієнта. Вони перебували на лікуванні у відділенні невідкладної медичної допомоги з приводу COVID-19. З цієї когорти хворих 78 (77,2%) було виключено з подальшого дослідження, оскільки у них були відсутні показники феритину, а ще у 6 тест полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) був негативним. 17 пацієнтів з діагнозом COVID-19 та пневмонії входили в групу А (11 чоловіків (64%); 6 жінок, середній вік — 68,8 року). У групу В (група контролю) включено 30 пацієнтів (17 чоловіків (56%); 13 жінок, середній вік — 66,2 року), які лікувалися у хірургічному відділенні з приводу гострої хірургічної патології — мали подвійний негативний ПЛР-тест на SARS-CoV-2. У пацієнтів групи А захворювання на COVID-19 підтверджено тестом ПЛР, а також результатами ультразвукової діагностики (УЗД) та комп'ютерної томографії (КТ) легень — підтверджено інтерстиціальну полісегментарну пневмонію. У всіх хворих досліджували кількість лейкоцитів, вміст сироваткового С-реактивного білка (СРБ) (нормальні, допустимі значення 0–0,5 мг/дл) та феритину (нормальні, допустимі значення 12–300 нг/мл), визначаючи величину відхилення. Отримані результати оцінювали з позиції валідності показника захворюваності в групах А і В та ймовірного взаємозв'язку між запальним процесом та рівнем феритину в сироватці

крові у пацієнтів з COVID-19. У подальшому аналізували вірогідність зв'язку концентрації сироваткового феритину із розвитком інфекції SARS-CoV-2 та застосування останнього у якості простого лабораторного тесту контролю запального процесу у пацієнтів із COVID-19.

**Результати**

Як зазначають автори дослідження, в отриманих результатах група А продемонструвала значно вищий середній рівень феритину порівняно з усією групою В (двосторонній тест Манна — Уїтні,  $p < 0,0001$ ), навіть порівняно з підгрупою з лейкоцитозом ( $p < 0,0014$ ). Подальший аналіз групи В проводили у пацієнтів з лейкоцитозом, використовуючи лише відповідні максимальні значення лейкоцитів, зареєстрованих для кожного пацієнта, порівняно з групою А. У групі А рівні феритину перевищували граничне значення у 12 із 17 (70,5%) пацієнтів, тоді як у групі В це виявлено лише у 27% випадків та у 18% випадків на тлі лейкоцитозу. Більше того, між цими двома групами виявлена надзвичайна розбіжність у значеннях феритину. У групі В підвищення рівня феритину відмічено до верхньої межі і незначно вище, при тому що його збільшення удвічі виявили лише у 3 (6%) із 48 пацієнтів порівняно з 9 (56%) із 17 пацієнтів групи А. Одночасно відмічено значне підвищення концентрації феритину порівняно із нормальними показниками групи А (у 24 рази) порівняно з пацієнтами групи В (у 7 разів).

Враховуючи отримані результати, дослідники наголошують, що роль визначення феритину може адекватно відповідати стану тяжкості запалення, а сам феритин сприйматися як гострофазова відповідь на процес, хоч його значення на сьогодні є недооціненим; особливу роль метаболізм заліза відіграє при розвитку інфекції COVID-19, а інтерпретація лабораторних показників концентрації феритину має неабияке прогностичне значення навіть без точної їх інтерпретації, що підтвердило дослідження; однак необхідно зауважити, що при звичайних, не-COVID запаленнях, лабораторне визначення феритину має меншу значимість, натомість істотно підвищується його цінність як маркера зараження COVID, що підтверджено проведеним дослідженням.

Banchini F., Cattaneo M.G., Capelli P. (2021). Serum ferritin levels in inflammation: a retrospective comparative analysis between COVID-19 and emergency surgical non-COVID-19 patients. World Journal of Emergency Surgery volume 16, Article number: 9. <https://doi.org/10.1186/s13017-021-00354-3>