



J. Guzman-Esquivel, H.R. Galvan-Salazar, H.P. Guzman-Solorzano та ін.

Ефективність мефенамінової кислоти в комбінації зі стандартною терапією в лікуванні COVID-19 порівняно зі стандартною терапією: рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження

Коронавірусна хвороба (COVID-19), спричинена коронавірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому-2 (SARS-CoV-2), стала безпрецедентним викликом системі охорони громадського здоров'я та призвела до загибелі значної кількості людей у всьому світі [1].

Згідно зі статистичними даними безсимптомний перебіг COVID-19 спостерігається у 28-31,4% випадків [2]. Симптоматичний перебіг інфекції SARS-CoV-2 коливається від легкого до надзвичайно тяжкого. Більшість пацієнтів переносять легку самообмежувальну інфекцію верхніх дихальних шляхів ($\approx 80\%$ симптоматичних пацієнтів) [3, 4], і лише в невеликій кількості хворих розвивається гострий респіраторний дистрес-синдром, який може призвести до поліорганної недостатності та смерті [5]. Дослідження, в яких аналізували час, потрібний хворим на COVID-19 для досягнення нормального стану здоров'я (відповідно до стандарту медичної допомоги), повідомляють, що 50-65% пацієнтів повертаються до нормального стану здоров'я протягом 7 днів від дати встановлення діагнозу, тоді як 35% пацієнтів не відновлюють нормальний стан здоров'я навіть через 12-14 днів після отримання позитивного результату тесту [4, 7].

COVID-19 являє собою гостре вірусне захворювання, тяжкість якого пов'язана з дисрегуляцією запальної імунної відповіді, що своєю чергою гальмує розвиток

захисного імунітету проти інфекції [8]. Найтяжчими ускладненнями COVID-19 є сепсисоподібне запалення, коагулопатія, респіраторні та серцево-судинні ускладнення. Терапевтичні стратегії нівелювання тяжких симптомів спрямовані на контроль вірусемії та/або запалення разом із забезпеченням оптимальної підтримки органів [8-14]. Застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у лікуванні COVID-19 на початку пандемії вважалося суперечливим через занепокоєння, що ця група ліків може збільшити ризик інфікування або тяжкості SARS-CoV-2 [15]. Проте Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), а також нещодавній метааналіз не виявили жодного негативного зв'язку між використанням НПЗП й інфекцією SARS-CoV-2, її наслідками [15]. НПЗП, як-от ібупрофен, можуть бути корисними для лікування ранньої стадії COVID-19 завдяки зменшенню інтенсивності запального процесу, який спричиняє розвиток лімфопенії й імуносупресії, асоційованих із тяжким перебігом захворювання [16].

Мефенамінова кислота являє собою НПЗП, який має широкий спектр дії

та характеризується протизапальним, жарознижувальним і знеболювальним ефектами [17]. Ранній початок лікування мефенаміновою кислотою сприяє симптоматичному полегшенню у вигляді зниження у хворих без гіпоксії температури тіла та рівня С-реактивного білка, що може запобігти цитокіновому шторму, доводячи значну протизапальну активність мефенамінової кислоти при COVID-19 [18]. Мефенамінова кислота чинить інгібувальний вплив на серинові протеази РНК вірусу денге [19]. Деякі члени індійської експертної групи наводять власний досвід щодо ефективності мефенамінової кислоти в лікуванні COVID-19 як жарознижувального, безпечного засобу [20]. Згідно з рекомендаціями експертної групи мефенамінова кислота (500 мг 3 р/добу протягом 7 днів) може використовуватися для лікування COVID-19 у дорослих; однак експерти підкреслюють доцільність подальших масштабних клінічних досліджень із метою підтвердження цих даних у разі лікування COVID-19 [20].

Дизайн цього дослідження передбачав випадковий відбір амбулаторних хворих на COVID-19 із метою порівняння безпеки й ефективності стандартної терапії з додаванням мефенамінової кислоти та стандартного лікування (що передбачає переважне призначення парацетамолу) [14] з плацебо.

Кінцеві точки та спостереження

Використовували дві первинні кінцеві точки. Першою з них був час до розвитку СПП, який визначали як вираженість симптому до досягнення доброго самопочуття крізь біль і порушення функцій. Другою кінцевою точкою був останній день наявності в пацієнта кожного симптому COVID-19. Наявність лихоманки, втоми, артралгії, міалгії, головного болю, болю в горлі, нудоти, блювання, діареї, запаморочення, кон'юнктивіту, ринореї, екзантеми, шкірного висипу, втрати нюху або смаку оцінювали щодня протягом дослідження. Спостереження тривало щонайменше 14 днів або до одужання/смерті пацієнта.

Статистичний аналіз

Отримані дані представлено у вигляді середнє $\pm$ стандартне відхилення (для даних із нормальним розподілом) або як медіана з міжквартильним діапазоном – МКД (для даних, розподіл яких відрізнявся від нормального). Дані узагальнювали за допомогою визначення відносного ризику (ВР) із розрахунком 95% довірчого інтервалу (ДІ), р-значення з поправкою на вік, стать, наявність ожиріння, діабету, артеріальної гіпертензії, часу прогресування та початкової тяжкості захворювання.

Результати

Для участі в дослідженні було рандомізовано 36 пацієнтів, 19 з яких становили основну групу, 17 – увійшли до складу контрольної групи.

Згідно з тимчасовими клінічними настановами ВООЗ перебіг інфекції SARS-CoV-2 у всіх пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, відповідав легкій ($n=32$; 88,9%) та середній ($n=4$; 11,1%) тяжкості [22, 23]. Тяжкість симптомів у всіх пацієнтів відповідно до 10-бальної візуальної аналогової шкали становила $6,5 \pm 2,7$ бала, тоді як середня кількість симптомів, подібних до таких у разі COVID-19, становила 11,5 (МКД 5).

Контрольна група досягла СПП на $8,0 \pm 1,3$ добу, тоді як хворі основної групи констатували досягнення СПП на $4,4 \pm 0,8$ добу ($p=0,020$; рис., табл. 1).

Таблиця 1. Особливості перебігу COVID-19 в основній і контрольній групах

	Основна група, n=19	Контрольна група, n=17	p
Діб до СПП	$8,0 \pm 1,3$ (95% ДІ 5,4-10,7)	$4,4 \pm 0,8$ (95% ДІ 2,5-5,4)	0,02
СПП на 8-му добу	52,9%	94,7%	0,005
Госпіталізація	0	5,3%	0,528
Летальність	0	0	–

За результатами однофакторного та багатофакторного аналізів, пацієнти, які отримували мефенамінову кислоту одночасно зі стандартною терапією, мали майже в 16 разів більшу ймовірність досягнення СПП на 8-му добу (скорегований ВР 15,57; 95% ДІ 1,22-198,71; $p=0,035$) порівняно з хворими, яким призначали стандартне лікування з плацебо. Для виникнення СПП в 1 пацієнта на 8-му добу лікування або раніше потрібно було пролікувати

Пацієнти та методи

Дизайн дослідження

Проспективне рандомізоване подвійне сліпе в паралельних групах клінічне дослідження II фази проведено протягом серпня – грудня 2020 року згідно з рекомендаціями CONSORT Statement для рандомізованих контрольованих досліджень. Мета цього випробування полягала у вивченні безпеки та здатності мефенамінової кислоти скорочувати час, потрібний для досягнення стану, прийнятого для пацієнта (СПП).

Суб'єкти дослідження

У дослідженні взяли участь чоловіки та невагітні жінки віком ≥ 18 років, які мали підтверджену полімеразною ланцюговою реакцією COVID-19, звернулися по медичну консультацію та мали показання для проведення лікування в амбулаторних умовах.

Лікування

Всі пацієнти отримували стандартне лікування, призначене їхнім сімейним лікарем, яке передбачало пероральний прийом 500 мг парацетамолу що 6-8 год разом із будь-якими іншими ліками, призначеними лікарем, за наявності відповідних показань (івермектин, антибіотик, протівірусний засіб, стероїди, вітаміни, муколітик). Пацієнти основної групи отримували мефенамінову кислоту (500 мг) що 8 год протягом 7 днів, тоді як хворі контрольної групи приймали плацебо за такою самою схемою. Всім хворим, як основної, так і контрольної групи, призначали 20 мг омепразолу 1 р/добу протягом усього дослідження.

МЕФЕНОМЕНАЛЬНО!*

МЕФЕНАМІНКА® при грипі та ГРВІ ударна сила!

Містить: мефенамінової кислоти **500 мг**

- Жарознижувальна дія¹**
Впливає на центр терморегуляції
Знижує високу температуру
- Протизапальна дія**
Зменшує запалення та бореться з болем, також можна вживати при болю низької та середньої інтенсивності¹
- Стимулює утворення інтерферону¹**
Мефенамінка® показана при гострих респіраторних вірусних інфекціях та грипу¹

1. Інструкція для медичного застосування. Мається на увазі здатність пригнічувати синтез медіаторів запалення та у механізмі знеболювальної дії, поряд із впливом на центральні механізми больової чутливості, вплив на вогнище запалення та здатність гальмувати утворення альгенов. Мефенамінова кислота стимулює утворення інтерферону.
* Мефеноменально! Використовується рекламний слоган.
Реклама лікарського засобу. РП, МОЗ України № ІА/14487/01/01 від 13.01.2020. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно обов'язково ознайомитися з інструкцією на лікарський засіб. Лікарський засіб має протипоказання та побічні ефекти. Ліцензія Серія АВ №598086. Виробник: ПАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».
02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.
Інформація призначена виключно для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, також виключно в спеціалізованих виданнях призначених для медичних установ та лікарів.



Рис. Криві Каплана –Меєра, що ілюструють поліпшення стану пацієнтів

2 пацієнтів мефенаміновою кислотою (NNT 2,4; 95% ДІ 1,50-5,89; $p=0,029$; табл. 2). Лише 1 пацієнт потребував госпіталізації; в дослідженні не зафіксовано жодного летального випадку, тому статистичні вірогідні міжгрупові відмінності були відсутні.

Таблиця 2. Відносний ризик досягнення СПП на 8-му добу у хворих на COVID-19, які отримували мефенамінову кислоту			
	Значення	95% ДІ	p
Нескорегований ВР	16,00	1,72-148,43	0,015
Скорегований ВР	15,57	1,22-198,71	0,035
NNT	2,4	1,50-5,89	0,029

У групі мефенамінової кислоти всі симптоми тривали менше, ніж у контрольній групі: статистично вірогідна міжгрупова різниця зафіксована щодо таких симптомів, як головний біль, ретроорбітальний біль, біль у горлі, тенденція щодо вірогідних змін – міалгія, запаморочення, ринорея.

Стосовно можливих побічних ефектів мефенамінової кислоти: 2 пацієнти (10,5%) скаржилися на абдомінальний біль / дискомфорт протягом динамічного спостереження, проте зазначені симптоми зникли після нагадування хворим про необхідність прийому препарату разом з їжею. Усі пацієнти отримували омепразол для запобігання гострому НПЗП-асоційованому ушкодженню гастродуоденальної зони.

Обговорення

У цьому дослідженні додаткове призначення мефенамінової кислоти амбулаторним хворим на COVID-19, які отримували стандартну терапію, сприяло зменшенню тривалості патологічної симптоматики порівняно з пацієнтами, котрим призначали стандартне лікування разом із плацебо. Такі ознаки захворювання, як головний біль, біль у горлі та ретроорбітальний біль, зменшувалися

значно швидше на тлі додавання мефенамінової кислоти до стандартної схеми, що також супроводжувалося скороченням часу до досягнення СПП (від $8,0\pm1,3$ до $4,4\pm0,8$ доби; $p=0,020$; табл. 1, 2).

Сприятливий вплив мефенамінової кислоти можна пояснити кількома механізмами. По-перше, зменшення вираженості симптомів досягається завдяки жарознижувальній і знеболювальній діям. Зменшення активності запального процесу є іншим важливим механізмом. З огляду на патогенез COVID-19 припускають, що НПЗП є корисними для лікування COVID-19 на ранньому етапі; можливо, зменшення інтенсивності запалення, що зумовлює виникнення лімфопенії й імносупресії [10], запобігає прогресуванню захворювання або навіть нівелює лімфопенію.

Прогресування COVID-19 асоційовано з розвитком вірус-індукованого цитокінового шторму та гіперергічною імунною відповіддю. Одним із найважливіших прозапальних цитокінів уродженого імунітету є інтерлейкін-6 (ІЛ-6). Доведено, що мефенамінова кислота чинить інгібувальну дію на вміст ІЛ-6 [27] і може сприяти зменшенню прогресування інфекції.

Переважає більшість НПЗП має власний протизапальний ефект у вигляді пригнічення синтезу простагландинів завдяки впливу на циклооксигеназу (ЦОГ). Мефенаміновій кислоті також притаманний інший протизапальний механізм: NLRP3-залежна активація інфламасоми індукує продукцію цитокіна у вигляді запальної відповіді на вірусну інфекцію [28]. Отже, інфламасома NLRP3 може бути потенційною мішенню для лікування COVID-19. Вона відповідає за процесинг такого прозапального цитокіна, як ІЛ-1 β . Доведено, що мефенамінова кислота вибірково інгібує інфламасому NLRP3 і вивільнення ІЛ-1 β , незалежно від її ЦОГ-опосередкованої протизапальної активності [20, 29].

Припускається, що мефенамінова кислота має противірусну активність.

Висновки

У дослідженні було доведено, що прийом мефенамінової кислоти істотно зменшує симптоматику та час досягнення СПП в амбулаторних хворих на COVID-19. Терапія мефенаміновою кислотою добре переноситься та не супроводжується значними побічними ефектами. Зважаючи на ймовірну противірусну властивість і потужну протизапальну дію, призначення мефенамінової кислоти хворим на COVID-19 може бути корисним.

Guzman-Esquivel J., Galvan-Salazar H.R., Guzman-Solorzano H.P., et al. Efficacy of the use of mefenamic acid combined with standard medical care vs. standard medical care alone for the treatment of COVID-19: a randomized double-blind placebo-controlled trial. 2022. doi: 10.3892/ijmm.2022.5084.

