

О.Б. Яременко¹С.Х. Тер-Вартаньян²¹Национальный медицинский университет, Киев²Городской ревматологический центр, Киев

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ЦОГ-2 МЕСУЛИД В ЛЕЧЕНИИ ПСОРИАТИЧЕСКОГО И РЕАКТИВНОГО АРТРИТОВ

Ключевые слова:

псориатический артрит, реактивный артрит, лечение, селективные ингибиторы ЦОГ-2, МЕСУЛИД.

Резюме. Изучена эффективность и безопасность применения селективного ингибитора циклооксигеназы (ЦОГ)-2 МЕСУЛИДА производства компании «Sanofi-Synthelabo» в лечении 25 больных с псориатическим артритом и 17 — с реактивным урогенным артритом. После 10-дневного лечения положительная динамика субъективных и объективных суставных индексов зарегистрирована у 60–84% больных с псориатическим и у 41,2–76,5% — с реактивным артритом. Показатели лабораторных исследований активности воспаления снижались соответственно у 60 и 64,7% больных. Побочный эффект (гастралгия) отмечен только у одной пациентки. Токсическое влияние МЕСУЛИДА на печень и почки не выявлено.

ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко применяются при ревматических заболеваниях, что определяется их способностью оказывать выраженный противовоспалительный, обезболивающий и жаропонижающий эффекты. В отличие от посттравматических, дисменорейных и послеоперационных болевых синдромов, терапевтический контроль воспалительных поражений суставов требует длительного непрерывного приема этих препаратов. Применение НПВП при заболеваниях опорно-двигательного аппарата позволяет уменьшить выраженность объективных и субъективных симптомов воспаления, болевого синдрома, повысить уровень двигательной активности. Вместе с тем, необходимость проведения продолжительных и повторных курсов лечения НПВП сопряжена с достаточно высоким риском возникновения побочных эффектов. Частота их развития при использовании разных препаратов составляет от 23 до 62% (Brooks P.M., Day R.O., 1991; Бунчук Н.В., 1994; Дзяк Г.В. и соавт., 1999). При этом наивысший удельный вес имеют повреждения слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Факторами риска являются пожилой возраст, женский пол, пептическая язва в анамнезе, наличие сопутствующих тяжелых заболеваний внутренних органов, одновременный прием нескольких НПВП, сочетание их с глюкокортикостероидами, применение антикоагулянтов, а также курение и употребление алкоголя.

Развитие НПВП-индуцированных гастродуоденопатий соотносят с торможением синтеза гастропротекторных простагландинов, повышающих защитные свойства слизистой оболочки желудка, усиливающих образование слизи и бикарбонатов, снижающих секрецию соляной кислоты. Важно отметить, что такое действие НПВП оказывают не только при пероральном, но и при других способах применения. Определенное значение имеет и непосредственное повреждение слизистой оболочки пищева-

рительного тракта, обусловленное тем, что все НПВП являются слабыми органическими кислотами. Принципиально новые возможности повышения безопасности лечения препаратами этой группы появились после открытия двух изоформ циклооксигеназы (ЦОГ), одна из которых — ЦОГ-1 — ответственна за выработку физиологических простагландинов, контролирующих целостность слизистой оболочки, почечный кровоток и функцию тромбоцитов, а другая — ЦОГ-2 — влияет на синтез провоспалительных простагландинов. Оказалось, что избирательная блокада активности ЦОГ-2 сопровождается отчетливым противовоспалительным действием при минимально выраженных побочных эффектах. Таким селективным ингибитором ЦОГ-2 является препарат МЕСУЛИД (нимесулид) производства компании «Sanofi-Synthelabo» — представитель последнего поколения НПВП — группы сульфонанилидов. Кроме указанной селективности, хорошая переносимость МЕСУЛИДА обусловлена также тем, что он является первым не-кислым НПВП: его рН составляет 6,2–6,5. К важным с терапевтической точки зрения особенностям препарата следует отнести быстрое развитие анальгетического эффекта (уже через 30 мин после приема), способность ингибировать свободнорадикальное окисление и активность металлопротеиназ, низкую гепатотоксичность, отсутствие, в отличие от индометацина и других известных НПВП, повреждающего действия на суставной хрящ (Dreiser R.L., Riebenfeld D., 1993; Rabasseda X., 1996; Корж Н.А. и соавт., 1998).

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности применения МЕСУЛИДА производства компании «Sanofi-Synthelabo» в комплексном лечении больных с псориатическим и реактивным артритами.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводили в Городском ревматологическом центре на базе Центральной клинической больницы г. Киева. Под нашим наблюдением находилось 42 больных с воспалительными артропа-

тиями. Первую группу составили 25 больных с псориатическим артритом (16 мужчин и 9 женщин). Возраст пациентов в среднем составил 41,6 года, длительность заболевания — 4,7 года (от 2 до 11 лет). Поражение суставов позвоночника отмечено у 9 пациентов. В качестве базисной терапии 10 больных принимали метотрексат в дозе 7,5 мг/нед. Во вторую группу включены 17 больных с реактивным урогенным артритом, включая болезнь Рейтера. Мужчин было 12, женщин — 5. Средний возраст пациентов составил 23,5 года; длительность заболевания — от 1 мес до 3 лет, в среднем — 1,4 года. Клинико-рентгенологические признаки асимметричного сакроилеита отмечены у 8 больных. В дебюте болезни у всех обследованных пациентов идентифицирована хламидийная урогенная инфекция — выявлены *Chlamydia trachomatis* в соскобах из половых путей методом прямой иммунофлюоресценции и/или патологические титры IgM- и IgG-антител к возбудителю методом иммуноферментного анализа. Кроме того, у 6 больных диагностированы микоплазмоз и уреаплазмоз. При лечении 7 больных с острым и подострым течением реактивного артрита использовали доксициклин в дозе 0,2 г/сут или азитромицин в дозе 0,5 г/сут. Диагноз псориатического и реактивного артрита устанавливали на основании общепринятых критериев (Окороков А.Н., 1998).

МЕСУЛИД производства компании «Sanofi-Synthelabo» назначали в таблетках по 100 мг 2 раза в день утром и вечером во время еды. Продолжительность лечения составила 10 дней. При хорошем эффекте больные продолжали получать МЕСУЛИД до окончания пребывания в стационаре, при недостаточном эффекте или при отсутствии такового препарат отменяли и назначали другие НПВП.

Для оценки влияния МЕСУЛИДА на воспалительный процесс учитывали такие показатели, как оценка пациентом уровня боли по 10-балльной шкале, болезненность суставов в баллах, количество пораженных суставов и изменение объема движений в них. Активность воспаления оценивали также на основании данных лабораторных исследований: определения количества эритроцитов в периферической крови, уровня гемоглобина, СОЭ, С-реактивного белка в крови, белковых фракций. Динамика этих показателей считалась существенной при изменении более чем на 10% (для С-реактивного белка — более 25%) по сравнению с исходными. Для контроля возможного токсического влияния препарата на печень и почки изучали активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, γ -глутаминтранспептидазы, уровень билирубина, креатинина, мочевины, проводили общий анализ мочи. Клинико-лабораторные исследования выполняли в начале и по завершении 10-дневного лечения МЕСУЛИДОМ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные анализа результатов лечения свидетельствуют о выраженном обезболивающем и противовоспалительном действии МЕСУЛИДА в большинстве клинических наблюдений. Так, у 16 (64%) больных 1-й группы оценка уровня боли снизилась на 6–8 баллов, у 5 (20%) — на 3–5 баллов, у 4 (16%) — практически не изменилась. Время на-

чала обезболивающего действия составило от 30 до 95 мин, в среднем — $46,2 \pm 3,9$ мин. У 20 (80%) больных отмечена положительная динамика болевого индекса, у 17 (68%) — уменьшилось количество воспаленных суставов, у 15 (60%) — увеличился объем активных движений в суставах. Нормализация СОЭ, уровня С-реактивного белка, белковых фракций зарегистрирована у 3 (12%) больных, снижение активности воспалительного процесса (как правило, уменьшение СОЭ) по данным лабораторных исследований — у 12 (48%), у остальных — существенной динамики не выявлено.

Эффективность лечения МЕСУЛИДОМ больных 2-й группы была несколько ниже, хотя достоверных различий частоты достижения положительного результата (критерий χ^2), выраженности динамики средних величин показателей клинических и лабораторных исследований (критерий Стьюдента) по сравнению с таковой в 1-й группе не обнаружено. В результате лечения оценка уровня боли по визуальной шкале снизилась на 6–8 баллов у 8 (47,1%) больных, на 3–5 баллов — у 5 (29,4%), не изменилась — у 4 (23,5%). Обезболивающий эффект наступал в среднем через $49,4 \pm 5,3$ мин (через 35–110 мин). Уменьшение пальпаторной болезненности суставов отмечено у 13 (76,5%) больных, количества воспаленных суставов — у 7 (41,2%), увеличение объема активных движений в суставах — у 12 (70,6%). Снижение активности воспаления по данным лабораторных исследований установлено у 11 (64,7%) больных, у остальных — эти показатели соответствовали исходным. Количество эритроцитов и уровень гемоглобина у больных обеих групп практически не изменялись. Несколько меньшая выраженность лечебного действия МЕСУЛИДА у больных с реактивным артритом может быть обусловлена тем, что у значительного числа больных (у 9 из 17) на момент проведения исследования не было достигнуто эрадикации выполняющего триггерную роль инфекционного агента в половых путях, и поэтому симптоматическая противовоспалительная терапия оказалась недостаточно эффективной. Вместе с тем следует отметить положительную динамику кожных высыпаний и стоматита у 4 из 6 пациентов с болезнью Рейтера, что может быть обусловлено также антигистаминным действием МЕСУЛИДА (Rabasseda X., 1996).

В период лечения только у одной пациентки 1-й группы, ранее лечившейся по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, возникла гастралгия, что потребовало назначения антацидов и блокаторов H_2 -гистаминорецепторов. Через 3 дня после применения этих средств болевой синдром был устранен, лечение МЕСУЛИДОМ при этом не прерывали. В остальных случаях переносимость препарата была хорошей, побочных явлений не отмечено. По данным биохимических исследований крови и анализа мочи токсического влияния МЕСУЛИДА на печень и почки не выявлено.

Таким образом, селективный ингибитор ЦОГ-2 МЕСУЛИД производства компании «Sanofi-Synthelabo» может применяться в ревматологической практике при лечении воспалительных артропатий,

таких, как псориатический и реактивный артриты. При этом следует отметить быстрое наступление и выраженность обезболивающего и противовоспалительного эффектов препарата, что позволяет в короткие сроки улучшить функциональное состояние локомоторного аппарата. МЕСУЛИД отличается хорошей переносимостью и практически отсутствием побочных эффектов, что дает ему определенные преимущества перед другими НПВП.

ЛИТЕРАТУРА

- Бунчук Н.В. (1994) Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении ревматоидного артрита. *Клин. фармакотерапия*, 3: 42–45.
- Дзяк Г.В., Викторов А.П., Гришина Е.И. (1999) Нестероидные противовоспалительные препараты. МОРИОН, Киев, 122 с.
- Корж Н.А., Москаленко В.Ф., Филипенко В.А. и др. (1998) Месулид при лечении артрозов: Метод. рекомендації. Харьков, 14 с.
- О कोरोков А.Н. (1998) Диагностика болезней внутренних органов: В 3 т. Т. 2. Витебск, 576 с.
- Brooks P.M., Day R.O. (1991) Nonsteroidal antiinflammatory drugs — differences and similarities. *New Engl. J. Med.*, 324: 1716–1725.
- Dreiser R.L., Riebenfeld D. (1993) Nimesulide in the treatment of osteoarthritis. Double-blind studies in comparison with piroxicam, ketotifen and placebo. *Drugs*, 46(Suppl. 1): 191–195.
- Rabasseda X. (1996) Nimesulide: A selective cyclooxygenase-2 inhibitor antiinflammatory drug. *Drugs Today*, 32: 365–384.

СЕЛЕКТИВНИЙ ІНГІБІТОР ЦОГ-2 МЕСУЛІД В ЛІКУВАННІ ПСОРИАТИЧНОГО І РЕАКТИВНОГО АРТРИТІВ

О.Б. Яременко, С.Х. Тер-Вартаньян

Резюме. Вивчено ефективність та безпеку застосування селективного інгібітора ЦОГ-2 МЕСУЛІДА виробництва компанії «Sanofi-Synthelabo» в лікуванні 25 хворих на псоріатичний артрит і 17 хворих на реактивний уrogenний артрит. Після 10-денного лікування позитивна динаміка суб'єктивних та об'єктивних суглобових індексів зареєстрована у 60–84% хворих на псоріатичний і у

41,2–76,5% — на реактивний артрит. Показники лабораторних досліджень активності запалення знижувались відповідно у 60 і 64,7% хворих. Побічний ефект (гастралгія) відзначено лише в одній пацієнтки. Токсичного впливу МЕСУЛІДУ на печінку і нирки не виявлено.

Ключові слова: псоріатичний артрит, реактивний артрит, лікування, селективні інгібітори ЦОГ-2, МЕСУЛІД.

SELECTIVE INHIBITOR OF COX-2 MESULID IN THE TREATMENT OF PSORIATIC AND REACTIVE ARTHRITIS

O.B. Yaremenko, S.H. Ter-Vartanyan

Summary. The efficiency and safety of application selective inhibitor of COX-2 MESULID «Sanofi-Synthelabo» in the treatment 25 patients with psoriatic arthritis and 17 patients with reactive urogenous arthritis is investigated. After 10-day's treatment positive changes subjective and objective arthritic indexes is registered at 60–84% of the patients with psoriatic and 41,2–76,5% of the patients with reactive arthritis. The laboratory parameters of inflammation activity were reduced accordingly at 60% and 64,7% of the patients. The side effect (gastralgia) was observed only at one patient. Toxic influence MESULID on a liver and kidneys it is not revealed.

Key words: psoriatic arthritis, reactive arthritis, treatment, selective inhibitors of COX-2, MESULID.

Адрес для переписки:

Яременко Олег Борисович
01030, Киев, бульв. Тараса Шевченко, 13
Национальный медицинский университет
им. А.А. Богомольца, кафедра госпитальной
терапии № 1

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Системный и церебральный васкулит в сочетании с диссеминированной коагулопатией при системной красной волчанке, сопровождающейся антифосфолипидным синдромом

Lie J.T., Kobayashi S., Tokano Y., Hashimoto H. (1995) Systemic and cerebral vasculitis coexisting with disseminated coagulopathy in systemic lupus erythematosus associated with antiphospholipid syndrome. *J. Rheumatol.*, 11: 2173–2176.

Системная красная волчанка (СКВ) и антифосфолипидный синдром (АФС) тесно взаимосвязаны, но отличаются характером васкулопатии: васкулит отмечают при СКВ, тромбоз — при АФС. Описано наблюдение больной СКВ и с АФС в возрасте 60 лет. Причиной смерти больной были инсульт и инфаркт миокарда. Заключение гистологического исследования: диссеминированная внутрисосудистая коагуляция в сочетании с системным васкулитом по типу полиартериита, некротизирующим васкулитом сосудов мозга.

Повышение уровня фактора некроза опухоли-α в сыворотке крови у больных системной склеродермией. Связь с легочным фиброзом

Hasegawa M., Fujimoto M., Kikuchi K. (1997) Elevated serum tumor necrosis factor-α levels in patients with systemic sclerosis: Association with pulmonary fibrosis. *J. Rheumatol.*, 4: 663–665.

Методом ELISA изучали уровень фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) в сыворотке крови у 51 больного со склеродермией (КС) с преимущественным поражением кожи, 30 больных системной склеродермией (СС) и 30 здоровых лиц, составивших контрольную группу. Уровень ФНО-α был повышен у больных с КС и СС, коррелировал с наличием фиброза легких и снижением жизненной емкости легких. Таким образом, уровень ФНО-α в сыворотке крови может быть одним из цитокинов, играющих роль в развитии фиброза легких у больных склеродермией.