

А.К. Галицкая
Е.А. Гармиш
Л.Б. Шолохова

Институт кардиологии, Киев

Ключевые слова:

остеоартроз, лечение, селективный ингибитор ЦОГ-2, НИМУЛИД, НИМУЛИД гель.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ИНГИБИТОРОВ ЦОГ-2 В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТЕОАРТРОЗОМ

Резюме. Проанализирована эффективность селективного ингибитора ЦОГ-2 НИМУЛИДА в лечении больных с остеоартрозом. Для оценки эффективности использовали индексы тяжести Лекена; визуальную шкалу боли; суставной, болевой и воспалительный индексы Ричи; объем движения в суставах; оценку эффективности лечения по 4-балльной шкале. На 5–15-й день лечения удалось достичь значительного снижения выраженности болевого и воспалительного синдромов, улучшения функции пораженных суставов. Переносимость препарата расценена как хорошая. Все пациенты завершили исследование, у 5 из них отмечали гастралгию, не требовавшую отмены препарата.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартроз (ОА) – наиболее распространенное заболевание суставов, в основе которого лежит поражение суставного хряща с вовлечением в процесс субхондральной костной ткани и умеренно выраженным синовитом. Развитие остеоартроза является результатом взаимодействия механических и биологических факторов, которые приводят к нарушению баланса между дегидратацией и синтезом матрикса суставного хряща и субхондральной кости. При этом хрящ размягчается, ткань его частично утрачивается, развивается субхондральный склероз (Моисеев В.С., 1998). В патологический процесс вовлекаются также синовиальная оболочка, фиброзная капсула, окружающие сустав мышцы.

ОА отмечают у 10–12% населения, причем заболеваемость возрастает с возрастом. Как правило, у каждого человека старше 80 лет можно обнаружить признаки деформирующего артроза крупных суставов и позвоночника (Котельников Г., Чернов А., 2000).

По данным литературы, 80% всей суставной патологии составляют дегенеративно-дистрофические заболевания суставов, у 37% пациентов, находящихся на стационарном лечении по поводу заболеваний костно-мышечной системы, выявляют ОА. До 30% пациентов с установленной инвалидностью вследствие заболеваний суставов составляют больные ОА. По частоте поражения первое место занимает тазобедренный сустав (42,7%), второе – коленный (33,3%), третье – плечевой (10,8%), на четвертом – другие суставы (13,2%) (Котельников Г., Чернов А., 2000).

Актуальность проблемы ОА заключается в том, что дегенеративно-дистрофические заболевания суставов – наиболее частая патология, по поводу которой пациенты обращаются за медицинской помощью. Проявления болевого синдрома на-

столько многообразны, что данной проблемой занимаются врачи различных специальностей.

В настоящее время основной группой лекарственных средств, использующихся в лечении ОА, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Их назначение патогенетически оправдано, поскольку высока частота синовита и важна роль воспалительного процесса в прогрессировании болезни (Моисеев В.С., 1998). Противовоспалительный эффект НПВП в основном связан с ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, который катализирует образование эндопероксидаз, простагландинов G_2 и H_2 из арахидоновой кислоты. В реакциях, катализируемых ЦОГ, эндопероксидазы в дальнейшем метаболизируются в ряд эйкозаноидов, включающих простагландин E_2 (PGE_2) – основной медиатор местного воспалительного процесса (Portanova J.P., 1996).

В настоящее время известно две изоформы ЦОГ. ЦОГ-1 – фермент, который постоянно присутствует во многих тканях организма и в первую очередь отвечает за продукцию ПГ, участвующих в нормальных гомеостатических процессах (Bowles J.T., 1998). ЦОГ-2 – индуцибельный фермент, который образуется в очаге воспаления и способствует биосинтезу PGE_2 . В здоровых тканях он находится в низких концентрациях. Со времени открытия двух изоформ ЦОГ установлено, что развитие побочных эффектов (гастропатий) обусловлено ингибированием изофермента ЦОГ-1 (Simon L.S., Yocum D., 2000).

Работы последних лет позволили синтезировать селективные ингибиторы изофермента ЦОГ-2. Одним из представителей препаратов этой группы является НИМУЛИД (нимесулид) производства фирмы «Panacea Biotec», эффективность и переносимость которого исследована на базе отделения некоронарогенных заболеваний и клинической ревматологии института кардиологии им. Н.Д. Стражеско.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 60 пациентов (47 женщин, 13 мужчин) с различными формами ОА в течение 6 мес–20 лет (в среднем 5,97±3,8 года). Возраст больных – от 44 лет до 81 года (в среднем – 57,6±9,6 года). Пациенты были распределены на две группы – основную (1-ю) и контрольную (2-ю).

Основную группу составили 30 пациентов (табл. 1), у 17 из них диагностирован моно- или олигоартроз коленных суставов, у 13 – полиостеоартроз (ПОА) с преимущественным поражением коленных суставов.

В зависимости от рентгенологической стадии пациенты основной группы были распределены на три подгруппы. В первую подгруппу вошли 7 пациентов (6 женщин и 1 мужчина), возраст которых в среднем составил 50,7±7,1 года, продолжительность болезни – 2,1±1,1 года. У 2 из них диагностирован моноартроз коленного сустава I рентгенологической стадии, у 5 – моноартроз коленного сустава II рентгенологической стадии.

Во вторую подгруппу включены 13 пациентов (11 женщин и 2 мужчин), средний возраст которых в среднем составил 57,2±7,3 года, продолжительность болезни – 4,5±1,9 года. У всех пациентов этой подгруппы диагностирован ПОА II рентгенологической стадии, у 3 из них – поражение тазобедренных суставов II рентгенологической стадии.

В третью подгруппу включены 10 пациентов (7 женщин, 3 мужчин), возраст которых в среднем составил 66,6±8,8 года, длительность заболевания – 12,2±3,2 года. У всех больных этой подгруппы диагностирован ПОА с преимущественным поражением коленных и тазобедренных суставов III рентгенологической стадии.

Таблица 1
Клиническая характеристика больных ОА, получавших НИМУЛИД

Показатель	Подгруппа			
	Первая	Вторая	Третья	Все пациенты
Количество пациентов	7	13	10	30
Женщин	6	11	7	24
Мужчин	1	2	3	6
Средняя продолжительность болезни, лет	2,1±1,1	4,5±1,9	12,2±3,2	6,5±4,2
Средний возраст, лет	50,7±7,1	57,2±7,3	66,6±8,8	58,8±8,9
Поражение суставов				
Тазобедренных	0	3	10	13
Коленных	7	10	10	17
Рентгенологическая стадия				
I	2	0	0	2
II	5	13	0	18
III	0	0	10	10

В контрольную группу вошли 30 пациентов (23 женщины, 7 мужчин) в возрасте от 44 до 67 лет (в среднем – 56,4±7,8 года) с длительностью заболевания от 2 до 9 лет (в среднем – 5,4±1,8 года). У 23 больных контрольной группы диагностирован моно-, олигоартроз коленных суставов, у 7 – ПОА; у 22 – ОА II рентгенологической стадии, у 8 – III рентгенологической стадии.

Больные основной группы получали внутрь НИМУЛИД в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней, у пациентов с моно- и олигоартрозом

коленных суставов I–II рентгенологической стадии дополнительно местно применяли НИМУЛИД гель. Больные контрольной группы получали внутрь диклофенак в суточной дозе 100 мг в два приема в течение 2 нед.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В первой подгруппе основной группы отмечена наивысшая эффективность исследуемого препарата: положительная динамика, начиная с первого дня приема, и максимальный эффект к 5-му дню, сохраняющийся до окончания лечения. Для достижения стойкого эффекта у больных второй подгруппы потребовалось не менее 10 дней лечения НИМУЛИДОМ. В третьей подгруппе отмечено умеренное снижение болевого синдрома к концу второй недели приема препарата.

Индекс Лекена. Оценку функционального состояния проводили с использованием альгофункциональных индексов тяжести гонартроза и коксартроза по М. Lequesne (табл. 2). Отмечена четкая положительная динамика индекса Лекена, наиболее выраженная у пациентов первой-второй подгрупп.

Таблица 2

Динамика индексов тяжести Лекена

Диагноз		Подгруппа			
		В среднем	Первая	Вторая	Третья
Гонартроз	До лечения	18,5±1,3	19±1,1	18,7±0,9	18,1±1,7
	После лечения	12,7±1,7	13,4±1,6	12,8±1,7	12,1,4±1,8
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Коксартроз	До лечения	14,9±2,4		10±2	16,4±1,4
	После лечения	9,9±1,8		6,7±1,8	10,9±1,4
	p	0,0001		0,09	<0,001

Объем движения в суставах. На фоне приема препарата НИМУЛИД у всех пациентов первой и второй подгрупп достоверно увеличился объем движений в пораженных суставах, более того, у больных первой подгруппы и частично второй подгруппы он достиг показателей в норме. В третьей подгруппе достоверно увеличился объем движений в коленных суставах. Отмечена тенденция к увеличению отведения, наружной и внутренней ротации в тазобедренных суставах (p>0,05). Поскольку у пациентов третьей подгруппы были тяжелые необратимые изменения суставного хряща, синовиальной оболочки и субхондральной кости, значительное сужение суставной щели и большая длительность заболевания, эффективность исследуемого препарата у них оказалась недостаточной.

Суставной, болевой и воспалительный индексы Ричи. У всех 30 пациентов отмечена достоверная положительная динамика индексов Ричи. Болевой индекс снизился в среднем на 53%, суставной – на 68%, воспалительный – на 65%. Наиболее существенная положительная динамика симптомов синовита в суставах отмечена при дополнительном местном применении НИМУЛИД геля.

ОЦЕНКА БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПО ВШБ

Выраженность болевого синдрома по ВШБ постоянно, значительно и достоверно снижалась в течение всего периода лечения (14 дней) как в среднем у всех пациентов, так и по группам (рис. 1), наиболее выражено – у больных первой подгруппы.

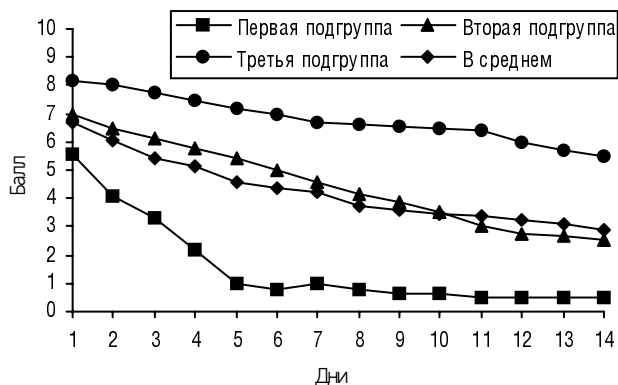


Рис. 1. Оценка выраженности болевого синдрома по ВШБ

К 5-му дню лечения выраженность боли снизилась на 82% - с 5,5 до 1 балла. У больных второй подгруппы также были получены хорошие результаты: к 10-му дню тяжесть болевого синдрома снизилась на 49% - с 6,8 до 3,5 балла, и продолжала снижаться, составляя на 14-й день лечения 2,4 балла.

У больных третьей подгруппы динамика болевого синдрома была менее выражена: исходно - 8,3 балла, к 14-му дню - 4,8 балла. Таким образом, на фоне курсового лечения НИМУЛИДОМ выраженность болевого синдрома по ВШБ снизилась в среднем на 59% у пациентов всех трех подгрупп: на 89% - в первой, на 65% - во второй и на 34% - в третьей.

Оценка эффективности лечения врачом и пациентами (рис. 2). В первой подгруппе оценка врачом и пациентами практически совпадала, во второй и третьей подгруппах - оценка врачом была выше на 0,25 и 0,5 балла соответственно. Все пациенты, которые дополнительно наносили НИМУЛИД гель на коленные суставы, отметили выраженное местное обезболивающее и противовоспалительное действие препарата.

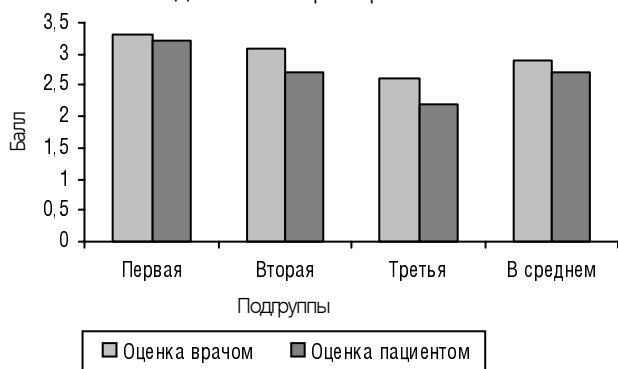


Рис. 2. Оценка эффективности лечения врачом и пациентом

Побочные эффекты. Все пациенты, включенные в исследование, завершили лечение. Переносимость НИМУЛИДА была хорошей. В первые дни приема 5 пациентов отмечали гастралгию, которую купировали самостоятельно без назначения антацидных препаратов.

Сравнительная оценка эффективности препаратов НИМУЛИДА и диклофенака натрия. Сравнимые группы пациентов были однородны по основным клинико-демографическим показателям (табл. 3). На фоне лечения более выраженный про-

Таблица 3
Сравнительная оценка эффективности препаратов НИМУЛИД и диклофенак натрия

Признак	НИМУЛИД	Диклофенак натрия	p
Возраст, лет	58,8±8,9	56,4±7,8	0,16
Длительность болезни, лет	6,5±4,2	5,4±1,6	0,13
Коленный сустав			
Индекс Лекена			
До лечения	18,5±1,3	18,8±1,7	0,3
После лечения	12,7±1,7	13,9±2,2	0,02
Сгибание (N-130-150°)			
До лечения	110,8±7,4	113,3±14,6	0,2
После лечения	121,7±9,4	126,9±10	0,04
Индекс Ричи			
Суставной			
До лечения	2,2±0,3	2,3±0,7	0,2
После лечения	0,7±0,5	1,0±0,7	0,04
Болевой			
До лечения	1,9±0,2	1,7±0,7	0,1
После лечения	0,9±0,4	0,8±0,7	0,2
Воспалительный			
До лечения	1,7±0,4	1,8±0,6	0,2
После лечения	0,6±0,5	0,9±0,7	0,03
Оценка лечения врачом	3,06±0,5	2,7±0,7	0,03
Оценка лечения пациентом	2,8±0,5	2,4±0,1	0,05

тивовоспалительный эффект достигнут в основной группе: достоверные различия величины индекса Лекена ($p < 0,05$), суставного и воспалительного индексов Ричи ($p < 0,05$). При оценке болеутоляющего эффекта и объема движений в коленных суставах достоверных различий между сравниваемыми группами не выявлено ($p > 0,05$). В целом с учетом влияния на выраженность болевого и воспалительного синдромов, а также побочных действий эффективность НИМУЛИДА оценена врачом и пациентами несколько выше, чем диклофенака натрия.

ВЫВОДЫ

1. Преимуществами НИМУЛИДА являются формы выпуска - таблетки и гель. Их комбинированное назначение повышает эффективность препарата и снижает дозы системного применения.

2. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 обладают большим профилем безопасности по сравнению с принимаемыми в настоящее время НПВП, так как не оказывают влияния на физиологический синтез простагландинов в желудке и почках (регулируемый ЦОГ-1), и следовательно, оказывают менее выраженное отрицательное влияние на пищеварительный тракт и почки.

3. Одним из путей снижения риска НПВП-обусловленной гастропатии является местное применение препаратов этой группы, которые наиболее эффективны при моно- и олигоартрозе и могут использоваться как самостоятельно, так и в комбинации с другими лекарственными средствами.

ЛИТЕРАТУРА

Котельников Г., Чернов А. (2000) Диагностика и консервативное лечение остеоартроза крупных суставов. Наука, 11: 7-19.
 Моисеев В.С. (1998) Остеоартроз: спорные вопросы лечения. Клин. фармакология и терапия, 2: 14-17.
 Bowles J.T. (1998) The evolution of aging: a new approach to an old problem of biology. Med. Hypotheses., 51(3): 179-221.
 Portanova J.P., Zhang Y., Anderson G.D., Hauser S.D., Masferrer J.L., Seibert K., Gregory S.A., Isakson P.C. (1996) Selective neutralization of prostaglandin E2 blocks inflammation, hyperalgesia, and interleukin 6 production in vivo. J. Exp. Med., 184(3): 883-891.
 Simon L.S., Yocum D. (2000) New and future drug therapies for rheumatoid arthritis. Rheumatology, 39(Suppl. 1): 36-42.

ВИКОРИСТАННЯ РІЗНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ІНГІБІТОРІВ ЦОГ-2 У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

А.К. Галицька, О.О. Гармиш, Л.Б. Шолохова

Резюме. Проаналізована ефективність селективного інгібітора ЦОГ-2 НІМУЛІДУ у лікуванні хворих на остеоартроз. Для оцінки ефективності використовували індекси тяжкості Лекеана; візуальну шкалу болю; суглобовий, больовий, запальний індекси Річі; обсяг рухів у суглобах; оцінку ефективності лікування за 4-бальною шкалою. На 5–15-й день лікування вдалося досягти значного зниження вираженості больового та запального синдромів, покращання функції уражених суглобів. Переносимість препарату оцінена як добра. Всі пацієнти завершили лікування, у 5 з них відзначали гастралгію, що не потребувало відміни препарату.

Ключові слова: остеоартроз, лікування, селективний інгібітор ЦОГ-2, НІМУЛІД, НІМУЛІД гель.

EFFICACY OF DIFFERENT FORMS OF NIMULID IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

A.K. Galytskaya, E.A. Garmish, L.B. Sholokhova

Summary. We have analyzed the efficacy of selective inhibitor COX-2 NIMULID in the treatment of osteoarthritis. For the assessment of efficacy we used algofunctional Lequesne index, visual analog scale, Ritchi indexes, range of motion, global assessment of efficacy. Up to 5th–15th dya of treatment by NIMULID we achieved significant improvement of pain and function of affected joints. Tolerance was good. All the patients completed the treatment.

Key words: osteoarthritis, treatment, selective inhibitor of COX-2, NIMULID, NIMULID gel.

Адрес для переписки:

Гармиш Елена Алексеевна
03151, Киев, ул. Народного ополчения, 5
Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско
АМН Украины, отделение клинической ревматологии

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Загибель міоцитів при серцевій недостатності є статевозалежною у людей

Guerra S., Leri A., Wang X., Finato N., Di Loreto C., Beltrami C.A., Kajstura J., Anversa P. (1999) Myocyte death in the failing human heart is gender dependent. Circ. Res., 85(9): 856–866.

Проведено тестування важливості некрозу порівняно з апоптозом у пацієнтів з серцевою недостатністю (СН), а також залежності загибелі міоцитів (ЗМ) від статі хворих. Молекулярні зонди використані для визначення некрозу та апоптозу у 7 жінок і 12 чоловіків, у яких була виконана операція трансплантації з приводу СН. Некроз міоцитів оцінювали за пошкодженнями DNA із застосуванням методики «затуплення кінців» (дефосфорилування), апоптоз міоцитів – за ідентифікацією деградації подвійного ланцюга DNA. Ідентичний аналіз цих форм ЗМ проведено і на контрольному міокарді. У хворих обох статей з СН вираженість некрозу у 7 разів переважала таку апоптозу. Однак ЗМ була у 2 рази вище у чоловіків, ніж у жінок. СН призводила до збільшення ділянок некрозу у 13 разів у жінок і у 27 разів – у чоловіків, а апоптозу – у 35 і 85 разів відповідно. Більш низький ступінь ЗМ у жінок пов'язаний з тривалішою міопатією, пізнішим початком кардіальної декомпенсації і більшим інтервалом між СН і трансплантацією. Отже, некроз і апоптоз міоцитів впливають на декомпенсоване серце людини, і кожний з них бере участь в еволюції СН. Разом з тим, серце жінок частково захищено від швидкого розвитку некрозу і апоптозу. Автори вважають, що отримані результати необхідно враховувати, вирішуючи питання про першочерговість кандидатів на трансплантацію при СН.

Ефекти терапії блокаторами β-адренорецепторів на діастолічну релаксацію лівого шлуночка у хворих з дилатаційною кардіоміопатією

Kit M.H., Devlin W.H., Das S.K., Petruska J., Montgomery D., Starling M.R. (1999) Effects of β-adrenergic blocking therapy on left ventricular diastolic relaxation properties in patients with dilated cardiomyopathy. Circulation, 100(7): 729–735.

Обстежено 14 хворих з кардіоміопатією (КМП). Відзначено нормальний синусовий ритм серця без симптомів ІХС за даними ангіографії, фракція викиду ЛШ 40% з метою визначення впливу терапії блокаторами β-адренорецепторів на ендодіастолічний тиск, як індикатора покращання пізньої пасивної діастолічної релаксації (ДР). Радіонуклідну ангіографію з одночасною мікроманометрією та кіновентрикулографією у двох площинах проводили до і через 6 міс терапії метопрололом. Контрольну групу склали 4 хворих з тим же діагнозом, але нелікованих метопрололом. У дослідній групі ендодіастолічний тиск у ЛШ знизився, індекс ізовольюмічної релаксації (t_{in}) скоротився, константи жорсткості (k) ЛШ та міокарда (k_e) зменшились. Методом множинного регресійного аналізу виявлено, що зниження ендодіастолічного тиску ЛШ є показником значного покращання t_{in} і k_e , співвідношення яких таке: ендодіастолічний тиск і ЛШ = $-4,73 \pm 0,27 t_{in} + 0,54 k_e$ ($r=0,81$; $p<0,0001$). Ці властивості ДР ЛШ не змінювались або погіршувались у пацієнтів контрольної групи. Автори вважають, що зниження ендодіастолічного тиску в ЛШ у хворих з КМП, лікованих метопрололом, є індикатором поліпшення ДР ЛШ, зумовленого більш повним розслабленням міокарда.