

МІСЦЕ ПРЕПАРАТУ ДОЛОБЕНЕ ГЕЛЬ У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З РЕВМАТИЧНИМИ ХВОРОБАМИ

Ключові слова: ревматичні захворювання, запалення, Долобене гель.

Резюме. Описано особливості фармакологічної дії препарату Долобене гель при використанні його як локальної терапії при різноманітних найпоширеніших ревматичних захворюваннях (ревматоїдному артриті, остеоартрозі, болю у нижній ділянці спини). Особливості механізму дії проаналізовано на основі сучасних уявлень про запальний процес та патогенез шкірної нозології.

Ревматичні хвороби у всьому світі розглядають як одну з найпоширеніших патологій сучасного суспільства. Вони суттєво знижують якість життя, призводять до значних витрат на охорону здоров'я і негативно впливають на національну економіку навіть такої багатой країни, як США.

Великі економічні витрати внаслідок ревматичних захворювань відзначають і в Україні. Так, щодо первинної інвалідності ревматичні хвороби займають 2-ге місце після хвороб органів кровообігу, а за випадками тимчасової непрацездатності останніми роками посідають 1-ше місце і поступаються лише гострим респіраторним хворобам, травмам та отруєнням (Коваленко В.М., 2001; Коваленко В.М. (ред.), 2001).

Ревматичні хвороби, основними формами яких є ревматоїдний артрит (РА), системні хвороби сполучної тканини, системні васкуліти, серонегативні спондилоартропатії та мікрокристалічні артрити, належать до найбільш тяжких хронічних захворювань людини (Насонова В.А., Бунчук Н.В., 1997), а їх фармакотерапія залишається однією з найбільш складних проблем сучасної клінічної медицини (Brooks P.M., 1998; Насонов Е.Л., 2001; Шуба Н.М., 2003; 2006).

Основу запалення становить каскад біохімічних та імунологічних процесів, регуляція яких зумовлена великою кількістю гуморальних медіаторів, серед яких провідне місце займають цитокіни — низькомолекулярні білкові молекули.

Запалення — один із найважливіших динамічних процесів, залучених на захист організму. Це відповідь на пошкодження чи інфекцію тканин, яка реалізується численною кількістю хімічних медіаторів (рис. 1).

У розвитку запалення, крім метаболітів арахідонової кислоти, значне місце належить вільним радикалам кисню та лізосомальним ферментам.

У ліквідації запалення провідне місце належить нестероїдним протизапальним препаратам (НПЗП).

НПЗП — одна з найуспішніших груп найширше використовуваних лікарських засобів, що відображає ефективність і клінічну значущість.

Ця група виявляє одночасно протизапальні, анальгетичні та жарознижувальні властивості.

Застосування НПЗП відіграє фундаментальну роль у контролі запалення і усуненні болювального синдрому. Ці препарати гальмують синтез ПГ через інгібу-

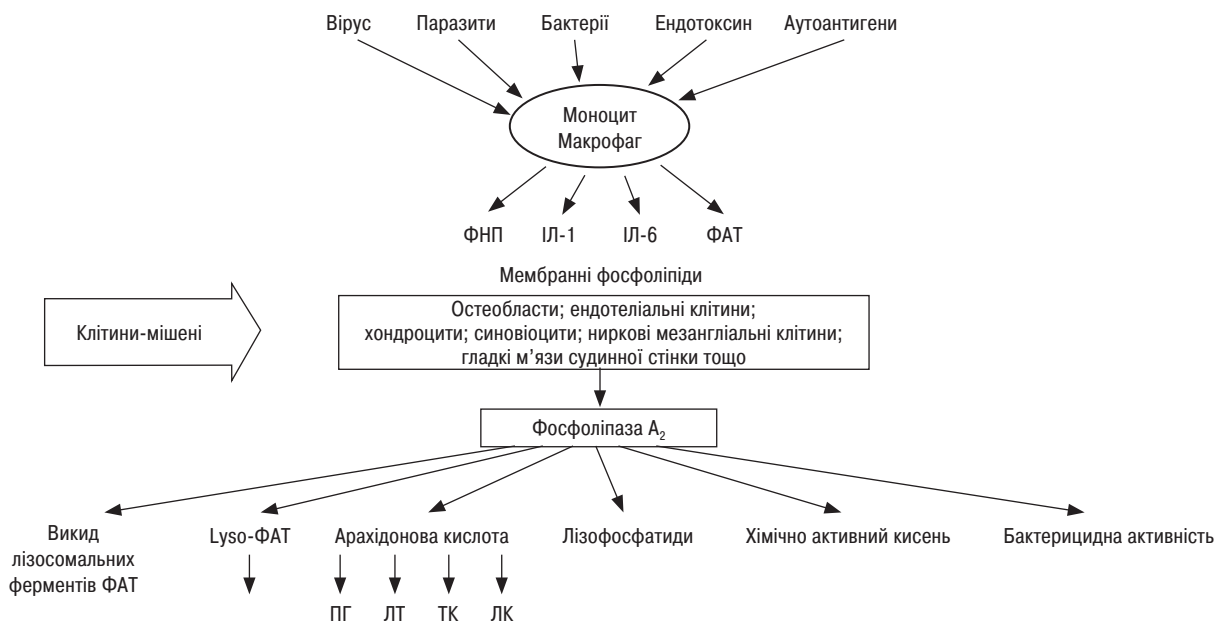


Рис. 1. Фізіологічний стимул. ФНП — фактор некрозу пухлин; ІЛ — інтерлейкіни; ФАТ — фактор активації тромбоцитів; ПГ — простагландини; ЛТ — лейкотрієни; ТК — тромбоксан; ЛК — ліпосин

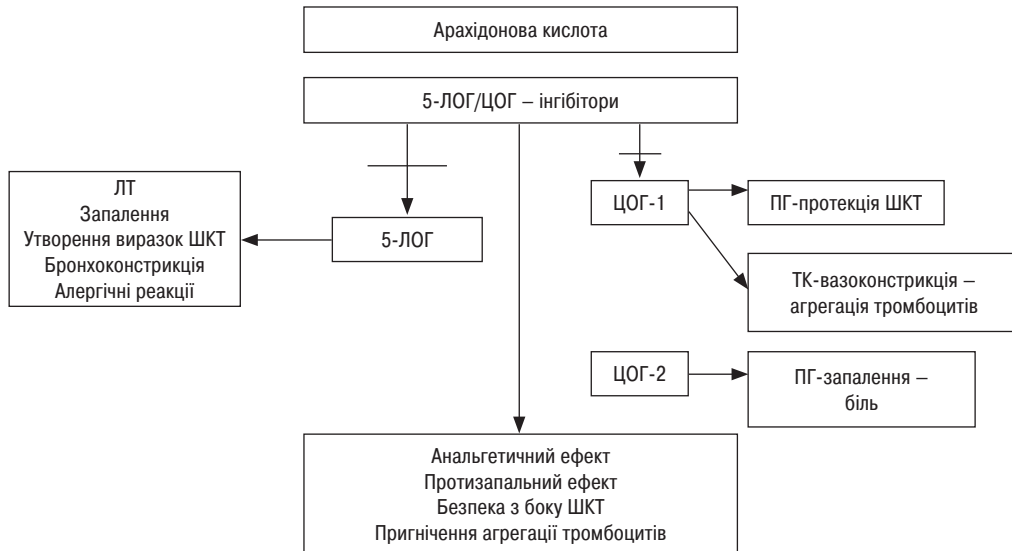


Рис. 2. Пригнічення шляхів метаболізму арахідонової кислоти. ШКТ – шлунково-кишковий тракт

вання циклооксигенази (ЦОГ)-1 і ЦОГ-2 — ферментів, відповідальних за синтез ПГ (рис. 2).

Важливою є здатність НПЗП блокувати взаємодію брадикініну з тканинними рецепторами, що зумовлює відновлення порушеної мікроциркуляції, зменшення перерозтягнення капілярів, зниження виходу рідкої частини плазми крові, її білків, прозапальних чинників і формених елементів, що опосередковано впливає на розвиток інших фаз запального процесу.

НПЗП пригнічують переважно фазу ексудації. Найбільш сильнодіючі препарати — індометацин, диклофенак, фенілбутазон впливають також на фазу проліферації (зменшуючи синтез колагену і пов'язане з цим склерозування тканин). НПЗП на больові рецептори не діють, але, блокуючи ексудацію, стабілізуючи мембрани лізосом, опосередковано зменшують кількість чутливих до хімічних подразників рецепторів.

У пошуку безпеки застосування НПЗП підрозділ з дослідження безпеки лікарських засобів (The Drug Safety Research Unit, DSRU), який забезпечує виконання спостереження за безпекою недавно випущених на ринок лікарських засобів в Англії, провів дослідження порівняння частоти випадків тромбоемболічних явищ, зареєстрованих у пацієнтів, яким були призначені рофекоксиб і мелоксикам (перше дослідження), а також целекоксиб і мелоксикам (друге дослідження) (табл. 1).

Таблиця 1
Результати досліджень (DSRU), проведених впродовж 9 міс від початку лікування

Тромбоемболічні явища, n (%)	Мелоксикам (n=19 087)	Рофекоксиб (n=15 268)	Целекоксиб (n=17 458)
Серцево-судинні	19 (0,10)	21 (0,14)	28 (0,16)
Цереброваскулярні	52 (0,28)	74 (0,48)	68 (0,39)
Периферичних вен	20 (0,10)	6 (0,05)	17 (0,10)

Виявлено такі гастроінтестинальні ускладнення:

- мелоксикам 7,2%;
- рофекоксиб 7,4%;
- целекоксиб 6%.

Тобто незважаючи на вищу безпеку селективних інгібіторів ЦОГ-2, залишається ризик виникнення гастроінтестинальних і тромбоемболічних усклад-

нень. Тому, як свідчать результати багатьох досліджень, найбільш безпечним є застосування локальних форм НПЗП.

Терапевтичні вимоги до препаратів з трансдермальною дією включають їх здатність створювати достатньо високу концентрацію активної речовини в пошкоджених тканинах. Одним із таких препаратів є Долобене гель виробництва компанії ratiopharm (100 г гелю містить 15,0 г диметилсульфоксиду, 50 000 МЕ гепарин-натрію, 2,5 г декспантенолу).

Відомо, що диметилсульфоксид майже повністю всмоктується через шкіру, внаслідок чого забезпечує протизапальний ефект завдяки вибірково високій концентрації в м'язах і синовіальних мембранах.

Головні переваги Долобене гелю полягають у забезпеченні комбінованої дії: протизапальної, знеболювальної, протинабрякової, протимікробної, а також у попередженні тромбоутворення.

Антифлогістична дія диметилсульфоксиду включає інактивацію вільних радикалів, стабілізацію лізосомальних мембран, гальмування міграції нейтрофільних гранулоцитів.

Під час дослідження *in vitro* при підвищенні концентрації вільних радикалів відбувається повне виснаження запасів диметилсульфоксиду, який можна розглядати як специфічну пастку для них (Parker N.V. et al., 1985), також було встановлено, що шляхом інактивації вільних радикалів здійснюється додаткова стабілізуювальна дія на лізосомальні мембрани (Abok K. et al., 1984).

В експериментах *in vitro* також було показано, що диметилсульфоксид знижує швидкість міграції поліморфноядерних нейтрофільних лейкоцитів в запальні тканини (Berliner D.L., Ruhmann A.G., 1967).

Знеболювальна дія диметилсульфоксиду полягає у блокуванні ацетилхолінових рецепторів та зниженні іонної провідності в нервових клітинах. Це у свою чергу призводить до гальмування нервової провідності (Davis H.L., 1967).

Додатковим компонентом анальгезивного ефекту є гальмування утворення інгібіторів запалення.

У різних експериментах на тваринах доведено, що диметилсульфоксид викликає гальмування агрегації тромбоцитів, що призводить до зниження тромбоемболічних ускладнень (Dujovny M. et al., 1983). Цей механізм дії диметилсульфоксиду сприяє підтримці мікроциркуляції в судинах пошкоджених тканин.

Здатність диметилсульфоксиду підвищувати проникність для багатьох речовин можна пояснити зворотними структурними змінами в мембранах на молекулярному рівні (Creasey N.H. et al., 1971), зміною електричного опору шкіри. Також диметилсульфоксид гальмує проліферацію фібробластів (Berliner D.L., Ruhmann A.G., 1967).

Під час дослідження вибіркового розподілу диметилсульфоксиду в тканинах організму після місцевого застосування протягом 5 днів (Luskow V., 1987) встановлено, що концентрація диметилсульфоксиду в синовіальних мембранах, а також у м'язах майже в 10 разів вища, ніж у крові.

Гепарин підсилює розпад гістаміну, тираміну і серотоніну (Stuttgen G. et al., 1961), внаслідок чого при місцевому застосуванні покращує мікроциркуляцію в обробленій ділянці шкіри.

Місцеве використання гепарину також супроводжується гальмуванням активності ферменту гіалуронідази, який каталізує розпад основної речовини в сполучній тканині — гіалуронової кислоти і тому приводить до гальмування катаболічної фази запалення (Stuttgen G. et al., 1961).

Посилення дії гепарину у поєднанні з диметилсульфоксидом було також продемонстроване при проведенні клінічних досліджень.

Декспантенол — попередник вітаміну B₅ перетворюється в шкірі в пантотенову кислоту, що входить до складу коензиму А.

Сприяє загоєнню пошкоджених тканин, а також покращує переносимість диметилсульфоксиду, що підтверджено даними клінічних досліджень.

Комбінація диметилсульфоксиду і гепарину потенціює дію один одного у двох напрямках:

- протизапальному;
- гальмування тромбоутворення і поліпшення мікроциркуляції (важливого компонента запалення).

Застосування диметилсульфоксиду у поєднанні з гепарином виявилось ефективнішим способом лікування варикозного розширення вен і тромбофлебиту, ніж використання лише одного гепарину.

Показання до застосування Долобене гелю:

- запальні, дегенеративні ураження суглобів і періартикулярних тканин при ревматичних хворобах;
- біль в нижній ділянці спини при остеоартрозі та міофасціальному синдромі;
- травма;
- захворювання вен нижніх кінцівок.

Як локальний засіб Долобене гель можна застосовувати при РА — це аутоімунне захворювання з невідомою етіологією, для якого характерним є симетричний ерозивний артрит (синовіт) та широкий спектр позасуглобових (системних) проявів.

Поширеність РА становить близько 1% населення у всьому світі, а економічні втрати від РА для суспільства можна зіставити з наслідками, пов'язаними з ішемічною хворобою серця. Через 5 років від початку захворювання, незважаючи на лікування «хворобомодифікуючими» препаратами, 16% пацієнтів втрачають працездатність, а через 20 років — 90%, третина яких стають повними інвалідами.

Життєвий прогноз у пацієнтів з РА такий же несприятливий, як при лімфогранулематозі, цукровому діабеті II типу, трохсудинному ураженні коронарних артерій.

Прогрес, досягнутий у лікуванні пацієнтів з РА в останні роки добре простежується при зіставленні Міжнародних рекомендацій (Американська колегія ревматологів) щодо фармакотерапії РА, опублікованих в 1996, 2002 та 2003 роках (табл. 2).

Таблиця 2
Міжнародні рекомендації щодо фармакотерапії при РА

1996 р.	2002 р.
<ul style="list-style-type: none"> • «Стандартні» НПЗП • Глюкокортикостероїди (внутрішньосуглобово, перорально) • «Хворобомодифікуючі» препарати: - гідроксихлорохін - сульфасалазин - метотрексат - солі золота (в/м, перорально) - азатиоприн - D-пеніциламін 	<ul style="list-style-type: none"> • «Стандартні» НПЗП — інгібітори ЦОГ-2 • Глюкокортикостероїди (внутрішньосуглобово, перорально) • «Хворобомодифікуючі» препарати: - гідроксихлорохін - сульфасалазин - метотрексат - солі золота (внутрішньом'язово, перорально) - азатиоприн - D-пеніциламін - циклоспорин А - лефлуномід - міноциклін • «Біологічні» агенти: - моноклональні антитіла до ФНП-α - рФНП-75p-Tc-IgG - pIL-1 • Імуносорбція з використанням білка А стафілокока

Локальний — найбільш безпечний засіб застосування НПЗП (крем, гелі) широко вживається як при РА, так і при інших ревматичних хворобах. Це креми та гелі різних протизапальних засобів і зокрема комбінація диметилсульфоксиду та гепарину (Долобене гель).

Другою нозологічною формою, при якій найчастіше застосовують локальні засоби, є остеоартроз. Це гетерогенна група дегенеративних захворювань суглобів різної етіології з подібними біологічними, морфологічними та клінічними проявами і наслідком.

Остеоартроз — гетерогенна група дегенеративних захворювань суглобів різної етіології з подібними біологічними, морфологічними та клінічними проявами і наслідком.

Епідеміологія:

- 10% населення хворіє на остеоартроз;
- 5% населення віком до 25 років хворіє на остеоартроз;
- у 80% населення старше 75 років — клінічні симптоми остеоартрозу;
- у 90% населення старше 65 років — рентгенологічні ознаки остеоартрозу;

- у 100% населення старше 80 років — рентгенологічні ознаки остеоартрозу.

Згідно з клінічними рекомендаціями Європейської протиревматичної ліги (EULAR) 2003 та 2005 року — від доказовості до комплексного ведення хворих на остеоартроз пропонують такі лікувальні методи (рекомендації EULAR 2003) (табл. 3):

Таблиця 3

Методи ведення хворих на остеоартроз

Нефармакологічні заходи	Фармакологічні засоби	Інтраартикулярні методи	Хірургічні методи
<ul style="list-style-type: none"> Освіта Фізичні вправи Устілки Ортопедичні засоби Зменшення надмірної маси тіла Бальнеотерапія Телефонні контакти Вітаміни/мінерали Електромагнітна терапія Ультразвук Електростимуляція Акупунктура Харчування Фітопрепарати 	<ul style="list-style-type: none"> Парацетамол НПЗП Опіоїдні анальгетики Статеві гормони Симптоматичні повільнодіючі препарати: - хондроїтин сульфат - неомілюючі сполуки - авокадо - діацереїн - глюкозаміни Психотропні ліки Місцеві НПЗП 	<ul style="list-style-type: none"> Кортикостероїди Гіалуронова кислота Лаваж 	<ul style="list-style-type: none"> Артроскопія Остеотомія Ендопротезування

Таблиця 4

Підсумкова оцінка ефекту окремих засобів та кількість позитивних досліджень з 1999 по 2002 р.

Засіб	Позитивні дослідження до плацебо	Величина ефекту	Сила рекомендації
Ацетомінофен	1/1		A
Опіоїдні анальгетики	2/3		B
НПЗП	27/31	0,47–0,96	A
Локальні НПЗП	5/7	0,05–1,03	A
Хондроїтин	5/5	1,23–1,5	A
Авокадо	3/3	0,32–1,72	B
Глюкозамін	4/6	0,43–1,02	A
Діацереїн	1/1		B
Мінерали, вітаміни	0/1		C
Освіта	3/3	0,28–0,35	A
Фізичні вправи	8/9	0,57–1,0	A
Гіалуронова кислота	18/20	0,0–0,9	B
Кортикостероїди внутрішньосуглобово	6/7	1,27	A

Біль в нижній ділянці спини (як первинний, так і вторинний синдроми) є патологією, при якій локальна терапія є терапією вибору і, зокрема застосування Долобене гелю.

Синдромом «біль у нижній частині спини» (Low back pain, люмбалгія) називають біль, що локалізується між XII парами ребер і складками сідниць.

Біль в нижній ділянці спини — широко поширена патологія в країнах з високим економічним рівнем, що досягла розмірів епідемії.

Це пов'язано із зростаючими навантаженнями на людину. Дослідження популяції виявили зв'язок болю в нижній ділянці спини з такими чинниками, як стать, вік, постава, м'язова сила, рухливість хребта.

Дані дослідження популяції спінального болю серед осіб віком 35–45 років у Швеції свідчать про те, що 63,3% населення за останній рік відзначили

у себе біль у нижній ділянці спини, показник дещо вищий у жінок, у 25% виникли серйозні проблеми з працездатністю. (Gunnar B. J., Anderson A., 1998).

Дані дослідження спінального болю у Великобританії свідчать про те, що у 1992 р. втрачено 90 млн робочих днів, що поступалося лише показнику щодо захворювання органів дихання і кровообігу, 75% пацієнтів віком 30–59 років, тобто люди в період активної трудової діяльності.

Значне поширення болю у нижній ділянці спини, зокрема у осіб молодого і середнього працездатного віку, зумовлює велике соціально-економічне значення проблеми. Тому до пріоритетних напрямків, рекомендованих ВООЗ до детального вивчення в рамках «Декади кісток і суглобів» (The Bone and Joint Decade 2000–2010), віднесений і біль в спині (WHO, 1999). Основою первинного синдрому болю у нижній ділянці спини є остеохондроз хребта (спондилоз) у поєднанні з м'язово-зв'язковими порушеннями.

Остеохондроз хребта — дегенеративне ураження хряща міжхребцевого диску з реактивними змінами тіл хребців (спондилозом).

Головні причини вторинного синдрому болю у нижній ділянці спини:

1. Природжені аномалії:

- spina bifida;
- спондилолітез.

2. Травма:

- переломи хребців;
- протрузія міжхребцевих дисків;
- пошкодження міжхребцевих дисків.

3. Артрити, в тому числі:

- ювенільний хронічний артрит;
- анкілозивний спондиліт;
- реактивний артрит;
- серонегативна спондилоартропатія.

4. Інші захворювання:

- пухлини;
- інфекції (туберкульоз, остеомиєліт, гнійний дисцит, епідуральний абсцес, гематома позачеревного простору, яка нагноїлася);
- порушення метаболізму (хвороба Педжета);
- біль «слабкої постави»;
- психічні захворювання;
- метаболічні (остеопороз, остеомалія);
- неврологічні (дебют дифузного захворювання нервової системи).

5. Проекційний біль при захворюваннях внутрішніх органів:

- виразка чи пухлина задньої стінки шлунка;
- запалення, кіста чи пухлина підшлункової залози;
- аневризма черевного відділу аорти, що розшаровується;
- пухлини, дивертикуліти, запалення товстої кишки.

6. Захворювання сечостатевих органів:

- альгодисменорея;
- пухлина і порушення розташування сечоводів;
- пухлина і запалення простати;

– сечокам'яна хвороба.

Основні завдання лікування первинного синдрому при болю у нижній ділянці спини:

1. Зменшення вираження/усунення больового синдрому.

2. Запобігання втраті хряща міжхребцевого диска і міжхребцевих суглобів.

3. Поліпшення функціональної рухливості хребта.

Больовий синдром усувають за такими напрямками:

– пригнічення синтезу медіаторів запалення (ПГ);

– обмеження надходження ноцицептивної імпульсації із зони пошкодження в центральну нервову систему;

– активація діяльності протiboldьової системи.

При системній склеродермії Долобене гель застосовують місцево як монотерапію, а також у комбінації з іншими препаратами, наприклад глюкокортикостероїдами і НПЗП з метою поліпшення їх проведення в тканини, посилення терапевтичної ефективності Долобене гелю у поєднанні з використанням фізіотерапевтичних методів (електрофорез, фонофорез).

Отже, при ревматичних хворобах локальна терапія, зокрема Долобене гелем виробництва компанії ratiopharm (комбінація диметилсульфоксиду з гепарином), є обгрунтованою та безпечною. Враховуючи механізм дії, а саме інактивацію вільних радикалів, стабілізацію лізосомальних мембран, гальмування міграції нейтрофілних гранулоцитів, гальмування агрегації тромбоцитів тощо, що забезпечує протизапальну, знеболювальну, протинабрякову та антитромботичну дію, цей препарат можна рекомендувати як препарат вибору для локального застосування при ревматичних захворюваннях.

ЛІТЕРАТУРА

Коваленко В.М. (2001) Ревматоїдний артрит. Монографія. Київ.

Коваленко В.Н. (ред.) (2001) Ревматоїдний артрит. Диагностика и лечение. МОРИОН, Киев, 272 с.

Насонов Е.Л. (2001) Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарты лечения. РМЖ, 7–9: 265–270.

Насонова В.А., Бунчук Н.В. (1997) Клиническая ревматология. РМЖ.

Шуба Н.М. (2003) Обгрунтування сучасних підходів до лікування раннього ревматоїдного артрити. Метод. рекомендації. Київ, 32 с.

Шуба Н.М. (2006) Біль в нижній частині спини актуальна проблема клінічної медицини. Острые и неотложные состояния в практике врача 1: 42–46.

Abok K. et al. (1984) Virchows Arch. (B), 46: 307.

American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on clinical Guidelines (1996) Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 39: 713–722.

American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid arthritis Guidelines (2002) Guidelines for the Management of Rheumatoid arthritis. Update. Arthritis Rheumatism, 46: 328–346.

Berliner D.L., Ruhmann A.G. (1967) Ann. NY Acad. Sci., 141: 159.

Creasey N.H. et al. (1971) Br. J. Derm., 85: 368.

Davis H.L. (1967) Ann. NY Acad. Sci., 141: 310.

Dujovny M. et al. (1983) Ann. NY Acad. Sci., 411: 234.

Gunnae B.J., Anderson A. (1998) Epidemiology of low back pain. Acta Orthop. Scand. 69 (suppl. 281): 28–31.

Luckow V., Kleine M.W., Pabst H. (Eds.) (1987) Verletzungen im Sport, W. Zuckschwerdt Verlag Munich, 33.

Parker N.B. et al. (1985) J. Free Radical in Biol @ Med., 1: 415.

Stuttgen G. et al. (1961) Z exp Med, 134: 446.

МЕСТО ПРЕПАРАТА ДОЛОБЕНЕ ГЕЛЬ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ

Н.М. Шуба

Резюме. *Описаны особенности фармакологического действия препарата Долобене гель при использовании в качестве локальной терапии при различных наиболее распространенных ревматических заболеваниях (ревматоидном артрите, остеоартрозе, боли в нижней части спины). Особенности механизма действия проанализированы на базе современных представлений о воспалительном процессе и патогенезе каждой нозологии.*

Ключевые слова: ревматические заболевания, воспаление, Долобене гель.

THE PLACE OF DOLOBENE GEL IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

N.M. Shuba

Summary. *The main features of pharmacological action of Dolobene gel in the local treatment of different widely distributed rheumatologic diseases (rheumatoid arthritis, osteoarthritis, low back pain) are presented in this article. The mechanism of action is considered taking into account modern conception of inflammation and pathogenesis of each nosology.*

Key words: rheumatic diseases, inflammation, Dolobene gel.



Адреса для листування:

Неоніла Михайлівна Шуба
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
Національна медична академія
післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,
кафедра терапії та ревматології