

Г.О. Проценко
Н.С. Бойчук

Національний науковий
центр «Інститут кардіології
ім. М.Д. Стражеска»

АКТУАЛЬНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗІ

Ключові слова: остеоартроз, нестероїдні протизапальні препарати, диклофенак калію, Діклоферол.

Резюме. У роботі представлені результати місячного клінічного дослідження ефективності нестероїдного протизапального препарату Діклоферол (диклофенак калію) у пацієнтів з остеоартрозом. Результати оцінки клінічної ефективності препарату свідчать про позитивний вплив на перебіг захворювання, артрологічний статус хворих на остеоартроз. Не виявлено побічної дії препарату на серцево-судинну систему та шлунково-кишковий тракт протягом усього курсу лікування.

ВСТУП

Лікування остеоартрозу (ОА) на сьогодні залишається складною і невирішеною проблемою. Воно має бути комплексним, послідовним і постійним. Завдання при лікуванні хворого на ОА — припинення прогресування деструктивних процесів у суглобовому хрящі та субхондральній кістці, зменшення вираженості болю, проявів синовіту, поліпшення функції суглобів (Королев А., 2000; Гончарик І.І., 2002).

Важливу роль у процесі деградації суглобового хряща відіграють прозапальні цитокіни, під впливом яких у хрящі синтезуються протеолітичні ферменти (матриксні протеїнази), що руйнівню діють на колаген і протеоглікани (Baskon J., 1986; Королев А., 2000).

При запальних реакціях і ураженні синовіоцити та хондроцити виділяють інтерлейкін (ІЛ)-1. Це стимулює катаболізм матриксу, інгібує синтез адгезивних молекул, призводить до посилення синтезу ферментів — металопротеїназ, особливо колагеназ. Крім того ІЛ-1 гальмує синтез інгібіторів ферментів і пригнічує продукцію основних компонентів матриксу — протеогліканів і колагену. ІЛ-1 стимулює проліферацію фібробластів і синовіальних клітин (Baskon J., 1986; Коваленко В.М., Шуба Н.М., 2004). Деструктивні цитокіни безпосередньо впливають на синтез ферментів і запускають лізосомальні механізми клітинних ушкоджень. Деградація компонентів міжклітинного матриксу залежить від дії нейтральних металопротеїназ, таких як стромелізин, колагеназа, желатиназа. Активатором металопротеїназ є плазмін. Передбачається, що при ОА локально порушується баланс між продукцією металопротеїназ та їх тканинними інгібіторами. Доведеним підтвердженням запальних процесів при ОА є нагромадження в хондроцитах циклооксигенази (ЦОГ)-2 — ферменту, що значною мірою визначає інтенсивність запалення (Dubois R.W. et al., 2004).

Невід’ємна частина при лікуванні хворих на ОА — нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) (Narjes H. et al., 1996; Королев А., 2000; Насонова В.А., Насонов Е.Л., 2003; Коваленко В.М., Шуба Н.М., 2004; Мороз Г.З., 2004). У багатьох випадках НПЗП як симптоматичні лікарські засоби не впливають на фундаментальні патогенетичні механізми, що ле-

жать в основі цих патологічних процесів. Завдяки протизапальній і знеболювальній дії їх можна приймати довгостроково — протягом багатьох місяців і років, проте навіть короткий прийом цих препаратів у невисоких дозах може призвести до розвитку побічних ефектів, які в цілому виявляють приблизно у 25% випадків, а у 5% хворих можуть спричинити тяжкі наслідки для життя (Baskon J., 1986; Насонов Е.Л., 2001; Свінцицький А.С. та співавт., 2001; Насонов Е.Л., 2002). Особливо високий ризик побічної дії у людей похилого віку, які становлять приблизно 60% споживачів НПЗП (Baskon J., 1986; Brooks P.M., 1998; Свінцицький А.С. та співавт., 2001), тому за останні роки особливу увагу приділяють проблемам безпеки при застосуванні НПЗП.

Представником цього класу із неселективним пригніченням ЦОГ є Діклоферол (диклофенак калію, «Олайнфарм», Латвія). В основі механізму дії препарату — здатність пригнічувати синтез простагландинів (ПГ), інгібуючи ЦОГ — головний ензим циклу арахідонової кислоти. ПГ — медіатори запалення, які сенсibiliзують рецептори, чутливі до медіаторів болю (гістамін, брадикінін), знижують больовий поріг, підвищують чутливість центру терморегуляції в гіпоталамусі до дії пірогенів, що виробляються в організмі у відповідь на дію інфекційних агентів і токсинів.

Для того щоб переконатися в терапевтичній перевазі застосування препарату Діклоферол, вивчали його переносимість і можливий ризик побічної дії на серцево-судинну систему.

ОБ’ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Клінічну ефективність препарату Діклоферол оцінювали на базі відділу некоронарогенних захворювань серця та клінічної ревматології Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України.

Клінічний діагноз ОА відповідав критеріям АСР (Гончарик І.І., 2002; Коваленко В.М., Шуба Н.М., 2004).

Обстежені та проліковані 30 хворих на ОА з переважним ураженням колінних суглобів. Тривалість лікування становила 1 міс. Препарат призначали у початковій дозі 50 мг 3 рази на добу.

В основу аналізу покладено оцінку тяжкості гонартрозу за індексом M. Lequesne, оцінку болю при ходьбі, наявність труднощів у повсякденному житті, обсяг рухів, оцінку якості життя (EuroQoI-5D), аналіз больового та запального індексів, а також оцінку ефективності терапії лікарем і пацієнтом, крім того, аналізували показники за візуальною шкалою болю (ВАШ) та ранкову скутість. Проводили моніторинг артеріального тиску (АТ) до лікування та через 1 міс, вивчали динаміку ЕКГ, за необхідності виконували ехоКГ. З лабораторних досліджень проведено загальний та біохімічний аналіз крові. Також враховували побічну дію препарату при тривалому лікуванні ОА.

Середня тривалість захворювання у пацієнтів з ОА, що одержували Діклоферол, становила $6,5 \pm 1,5$ року.

Із 30 пацієнтів з ОА у 16 наявна супутня патологія з боку серцево-судинної системи: у 12 — артеріальна гіпертензія, у 4 — ішемічна хвороба серця. Серед обстежених 23,3% чоловіків (віком $49,65 \pm 3,32$ року), 76,7% жінок (віком $52,62 \pm 3,5$ року) (табл. 1).

Таблиця 1
Демографічні показники обстежених хворих на ОА

Показник	Хворі на ОА (n=30)
Жінки, n (%)	23 (76,7)
Чоловіки, n (%)	7 (23,3)
Вік, років	$49,2 \pm 3,4$

При рентгенологічному обстеженні у 8 пацієнтів діагностували ОА I рентгенологічної стадії, у 19 — II стадії, у 3 — III стадії. Структура хворих залежно від клінічного варіанта ОА була розподілена таким чином (рисунок).

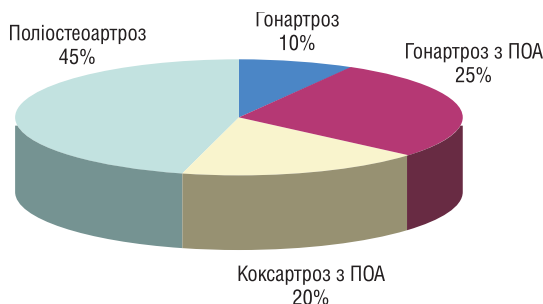


Рисунок. Розподіл хворих залежно від клінічного варіанта ОА

У 11 пацієнтів виявлені рецидивні синовіти колінних суглобів. У зв'язку з цим надалі проведено стандартизований аналіз суглобового статусу та функціонального стану локомоторного апарату хворих згідно з прийнятими у світовий ревматологічній практиці клінічними та функціональними критеріями.

У ході дослідження хворим із супутньою патологією з боку серцево-судинної системи призначали базову терапію. Інші протизапальні лікарські засоби, крім Діклоферолу, не застосовували.

Статус пацієнта оцінювали перед початком дослідження та через 1 міс лікування. При цьому враховували інтенсивність болю в стані спокою та при активних рухах, порушення функції, а також запалення/припухлість суглобів за 10-бальною аналоговою шкалою. Загальний стан здоров'я пацієнта оцінювали як добрий, задовільний, незадовільний чи поганий. У всіх пацієнтів проводили добовий моні-

торинг АТ на початку та наприкінці лікування, аналіз ЕКГ, ехоКГ, а також вивчали динаміку біохімічних показників крові. Побічну дію препарату контролювали протягом 1 міс терапії.

Фінальну загальну ефективність оцінювали пацієнт і дослідник із застосуванням 4-бальної вербальної оцінювальної шкали.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати оцінювання динаміки тяжкості гонартрозу за індексом M. Lequesne (табл. 2) свідчать, що у хворих вираженість болю при рухах в певному положенні зменшилася після лікування на 57%, ранкова скутість — на 28%, вираженість болю після стояння протягом 30 хв — на 30%, після подолання певної дистанції — на 58%. Зареєстровано також позитивну динаміку щодо зменшення вираженості болю та дискомфорту при підйомі з положення сидячи на 40%.

Таблиця 2
Тяжкість гонартрозу в основній групі за індексом M. Lequesne

Показник, балів	До лікування	Після лікування
Біль при рухах у певному положенні	$1,40 \pm 0,02$	$0,60 \pm 0,04^*$
Ранкова скутість або біль після вставання з ліжка	$0,74 \pm 0,02$	$0,53 \pm 0,03^*$
Посилення болю після стояння протягом 30 хв	$1,02 \pm 0,02$	$0,72 \pm 0,04^*$
Біль після подолання певної дистанції	$1,40 \pm 0,04$	$0,59 \pm 0,02^*$
Біль або дискомфорт при вставанні з положення сидячи	$1,00 \pm 0,06$	$0,60 \pm 0,03^*$

* $p < 0,05$.

Курс лікування сприяв збільшенню можливості хворих подолати максимальну дистанцію без болю.

Суттєвим є також позитивні зміни з боку труднощів у повсякденному житті. Показники таких критеріїв, як ходьба по сходах нагору — вниз, покращилися відповідно на 43 та 36%, складання речей на нижній полиці шафи стоячи на колінах — на 27%, ходіння по нерівній дорозі — на 25%.

Проведена терапія препаратом Діклоферол сприяла зміні тяжкості гонартрозу до та після лікування (табл. 3).

Таблиця 3
Оцінка тяжкості гонартрозу в основній групі, балів

Ступінь тяжкості	До лікування	Після лікування
Слабкий (1–4)	2	1
Середній (5–7)	6	3
Виражений (8–10)	8	7
Значно виражений (11–13)	12	11
Середній бал	7,0	5,12

Якість життя при проведенні дослідження оцінювали за критеріями EuroQoI-5D. Згідно з отриманими даними у хворих на 50% зменшилися труднощі під час ходьби, майже зникли труднощі при вдяганні та вмиванні, а також виконанні повсякденної роботи (на 45%). Помірний біль та дискомфорт зменшилися на 34%. Покращився настрій хворих, про це свідчить зменшення помірної тривоги й помірної депресії. У цілому індекс EuroQoI-5D знизився майже вдвічі.

Суглобовий статус та його динаміку в процесі лікування оцінювали за даними больового, суглобового, запального індексів, а також локального статусу суглобів за Річі. Так, больовий індекс Річі правого колін-

ного суглоба знизився на 37,5%, лівого — на 38,3%. Суглобовий індекс Річі знизився на 42,8% для правого колінного суглоба та на 50% — для лівого. Відбулися позитивні зміни в динаміці запального індексу до та після лікування: на 50 та 60% відповідно.

Результати аналізу болю за ВАШ (за 10-бальною шкалою) свідчать, що достовірне зменшення вираженості больового синдрому в середньому реєстрували з 2-ї доби лікування. В подальшому відзначали поступове зменшення вираженості болю, наприкінці проведеного лікування показник болю за ВАШ знизився майже на 40%.

Зменшення ранкової скутості реєстрували починаючи з 3-ї доби після прийому препарату Діклоферол, причому у наступні дні лікування відзначали позитивну динаміку протягом усього курсу лікування. У цілому цей показник знизився на 28%.

Також проведено дослідження оцінки ефективності лікування за даними лікаря та пацієнта (табл. 4). Зокрема, недостатню ефективність за оцінкою лікаря відзначено у 15% пацієнтів, сприятливу — у 30%, хорошу — у 40%, відмінну — у 15%. Подібні результати отримані й при оцінці ефективності лікування пацієнтом.

Таблиця 4
Оцінка ефективності лікування лікарем і пацієнтом, балів

Ефективність	Оцінка	
	лікаря	пацієнта
Неефективно – 0	0	0
Недостатня – 1	15	10
Сприятлива – 2	30	45
Хороша – 3	40	30
Відмінна – 4	15	15

Таким чином, ефективність препарату Діклоферол за оцінкою лікаря і пацієнта достатня у хворих на ОА.

Вивчали вплив препарату Діклоферол на динаміку АТ протягом доби, до та після лікування. Особливу увагу приділяли хворим з артеріальною гіпертензією в анамнезі з АТ в середньому 150/90 мм рт. ст. На момент лікування Діклоферолом ці хворі приймали інгібітори АПФ у стабільній підтримувальній дозі.

Ще в 90-х роках ХХ ст. за даними цілого ряду досліджень отримано результати, які свідчили про те, що НПЗП спричиняють розвиток набряків і посилюють прояви наявної серцевої недостатності, а також підвищують рівень АТ на 5–10 мм рт. ст. Встановлено, що ризик розвитку артеріальної гіпертензії при прийомі неселективних НПЗП підвищується за даними різних авторів в 1,4–2,2 рази. Крім того, вони значною мірою нівелюють антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ та блокаторів β-адренорецепторів. Механізм негативної дії традиційних НПЗП на АТ і затримку рідини в організмі пов'язують головним чином з блокадою синтезу ПГ, які відповідають за регуляцію ниркового кровообігу та водно-сольового обміну. Зниження рівня ПГЕ₂ та простагліну призводить до підвищення рівня антидіуретичного гормону і зниження швидкості клубочкової фільтрації, внаслідок чого виникає затримка натрію та води, спазм судин. В результаті цього підвищується АТ, з'являються набряки. Нами проведено аналіз впли-

ву Діклоферолу на АТ і частоту серцевих скорочень (ЧСС) (табл. 5).

Таблиця 5
Динаміка добового моніторингу АТ і ЧСС до та після лікування

	Систолічний АТ, мм рт. ст.		Діастолічний АТ, мм рт. ст.		ЧСС, уд./хв	
	до	після	до	після	до	після
Середній	150,0	143,6	90,2	85,3	70,6	75,4
Максимальний	160,5	156,5	95,3	93,0	77,3	78,1
Мінімальний	116,8	117,6	78,5	78,0	66,7	66,0

За даними добового моніторингу АТ не виявлено статистично значущої різниці АТ та ЧСС у пацієнтів, які приймали Діклоферол протягом 1 міс.

Дані ехоКГ (табл. 6) демонструють стабільність гемодинамічних показників як до, так і після лікування Діклоферолом.

Таблиця 6
Показники ехоКГ

Показник	До лікування	Через 1 міс	%
Розмір лівого передсердя, см	4,05	4,03	-0,44
Товщина задньої стінки лівого шлуночка, см	0,81	0,7	-14,33
Кінцево-діастолічний розмір, см	5,12	4,96	-3,17
Кінцево-систолический розмір, см	3,46	3,27	-5,64
Кінцево-діастолічний об'єм, см	134,56	124,94	-7,15
Кінцево-систолический об'єм, см	56,97	59,16	3,84
Фракція викиду, %	58,05	59,79	3,01
Ударний об'єм, мл	67,41	69,04	2,42

При аналізі ЕКГ достовірної різниці між показниками до лікування та протягом 1 міс не виявлено.

У результаті проведеного місячного лікування Діклоферолом вагомих змін з боку біохімічних показників крові не спостерігали, що свідчить про безпеку препарату.

Значно складніше з'ясувати механізми тромботичних ускладнень, які проявляються у вигляді інфаркту міокарда та інсульту. Відомо, що неселективні НПЗП інгібують ЦОГ-1-опосередковане утворення тромбоксану А₂ у тромбоцитах і тим самим зменшують тромботичний потенціал крові, подовжують час кровотечі. Із всіх НПЗП лише ацетилсаліцилова кислота забезпечує практично повну інактивацію ЦОГ-1 протягом усього періоду життя тромбоцитів і стійкий дезагрегантний ефект. Відновлення функції тромбоцитів у цьому разі залежить від утворення нових тромбоцитів. Водночас дезагрегантний дефект інших НПЗП нестійкий і важкопрогнозований. Це пов'язано з тим, що препарати типу ібупрофену, напроксену, диклофенаку, індометацину— зворотні інгібітори ЦОГ-1. У цьому разі відновлення функції тромбоцитів залежить від концентрації препарату в плазмі крові та його кліренсу. Нестабільність функції тромбоцитів і, можливо, негативний вплив на ЦОГ-2-опосередкований синтез простагліну в судинній стінці можуть бути основою підвищення ризику виникнення тромботичних ускладнень внаслідок прийому неселективних НПЗП.

У дослідженні проведено аналіз показників крові, які можуть бути показниками вищезазначених ускладнень (табл. 7).

Таблиця 7
Деякі показники крові хворих до і після лікування

Показник	До лікування	Через 1 міс
Холестерин, ммоль/л	6,5±0,5	6,2±0,6
Протромбіновий індекс, %	91,5±6,4	90,1±6,8

Показники холестерину та протромбінового індексу до та після лікування практично не змінювалися.

На 2-му тижні лікування Діклоферолом у 10 пацієнтів дозу препарату було знижено до 100 мг/добу у зв'язку з ефективністю лікування, а через 1 місяць у 15 пацієнтів прийом Діклоферолу було відмінено і не було потреби призначати інший НПЗП. Однак з 30 пацієнтів з ОА 5 пацієнтів на вимогу продовжували прийом Діклоферолу в дозі 50 мг.

Отримані дані свідчать про високу ефективність системної протизапальної дії та хорошу переносимість Діклоферолу у хворих з різними клінічними формами уражень суглобів і серцево-судинною патологією. Водночас необхідно відзначити, що у хворих старшого віку призначення Діклоферолу потребує певної обережності, початкова доза має становити не вище 50 мг/добу.

За клінічними ознаками в проведеному дослідженні не виявлено побічної дії препарату Діклоферол на шлунково-кишковий тракт протягом місячного курсу лікування.

Отримані результати свідчать про позитивний вплив препарату Діклоферол на артрологічний статус хворих на ОА практично за відсутності клінічних ознак побічної дії на шлунково-кишковий тракт, а також достовірного підвищення АТ та змін ЕКГ. Препарат можна застосовувати при лікуванні хворих на ОА.

ВИСНОВКИ

1. Оцінка клінічної ефективності препарату Діклоферол свідчить про позитивний вплив на артрологічний статус хворих на ОА. Препарат активно діє в період загострення ОА.

2. Результати аналізу суглобового статусу хворих на ОА в процесі лікування препаратом Діклоферол відповідно до стандартизованих критеріїв свідчать про позитивний вплив препарату на клінічний перебіг захворювання, якість життя за критерієм EuroQoL-5D, за критеріями суглобового та запального індексів Річі.

3. Оцінка ефективності лікування за оцінкою як лікаря, так і пацієнта, становила: сприятлива + хороша — 70%, відмінна — 15%.

4. За клінічними ознаками не виявлено побічної дії препарату Діклоферол на серцево-судинну систему та шлунково-кишковий тракт протягом місячного курсу лікування.

5. Виявлено високий профіль безпеки препарату Діклоферол при тривалому прийомі.

ЛІТЕРАТУРА

- Гончарик І.І.** (2002) Остеоартроз. Медицина, 2: 27–29.
- Коваленко В.М., Шуба Н.М. (ред.)** (2004) Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб. Київ, 156 с.
- Королев А.** (2000) Цитокини і остеоартроз. Врач, 2: 50–56.
- Королев А, Цурко В.** (2000) Роль цитокинов в розвитку остеоартроза. Врач, 2: 58–61.
- Мороз Г.З.** (2004) Ефективне й безпечне використання нестероїдних протизапальних препаратів у практиці сімейного лікаря. Сімейна мед., 2: 88–92.
- Насонов Е.Л.** (2001) Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарт лечения. РМЖ, 7–8: 265–270.
- Насонов Е.Л.** (2002) Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы. РМЖ, 10: 4.

Насонова В.А., Насонов Е.А (ред.) (2003) Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: руководство для практических врачей. Москва, 507с.

Свінцицький А.С., Хомченкова Н.І., Таран А.І., Пузанова О.Г. (2001) Гастроудоденальні ускладнення фармакотерапії нестероїдними протизапальними препаратами як актуальна проблема медицини. Суч. гастроентерол., 1(3): 22–28.

Backon J. (1986) Ginger: inhibition of thromboxane synthase and stimulation of prostacycline: relevance for medicine and psychiatry. Med. Hypotheses., 20: 271–278.

Brooks P.M. (1998) Treatment of rheumatoid arthritis: from symptomatic relief to potential cure. Br. J. Rheumatol., 37: 1265–1271.

Dubois R.W., Melmed G.Y., Henning J.M., Laine L. (2004) Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic antiinflammatory therapy. Aliment. Pharmacol. Ther., 19 (2): 197–208.

Narjes H., Tikck D., Busch U., Heinzel G., Nebmiz G. (1996) Tolerability and pharmacokinetics-of meloxicar after i.m. administration. Br. J. Clin. Pharmacol., 41: 135–140.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ

Г.А. Проценко, Н.С. Бойчук

Резюме. В работе представлены результаты месячного клинического исследования эффективности неселективного нестероидного препарата Диклоферол (диклофенак калия) у пациентов с остеоартрозом. Результаты оценки клинической эффективности препарата свидетельствуют о его положительном влиянии на течение болезни, артрологический статус больных. Не выявлено побочного действия на сердечно-сосудистую систему и желудочно-кишечный тракт на протяжении всего курса лечения.

Ключевые слова: остеоартроз, нестероидные противовоспалительные препараты, диклофенак калия, Диклоферол.

TOPICALITY OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (NSAIDS) USAGE IN OSTEOARTHRITIS MANAGEMENT

G.O. Protsenko, N.S. Boichuk

Summary. The article represents data of osteoarthritis patients treatment with Dicloferol (diclofenacum potassium) — nonselective anti-inflammatory drug. The clinical assessment has shown drug positive influence on disease activity, patients arthrologic status. During 1 month treatment we did not register any adverse events on cardiovascular and digestive systems. The tolerability of medication was good.

Key words: osteoarthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), diclofenacum potassium, Dicloferol.

Адреса для листування:

Проценко Галина Олександрівна
03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5
Національний науковий центр
«Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»