

В.Н. Коваленко

Л.Б. Шолохова

Институт кардиологии, Киев

Ключевые слова:

остеоартроз, лечение, селективный ингибитор ЦОГ-2, МЕСУЛИД.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ЦОГ-2 ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТЕОАРТРОЗОМ

Резюме. Проанализирована эффективность селективного ингибитора ЦОГ-2 МЕСУЛИДА в лечении больных с остеоартрозом. Для оценки эффективности использовали индексы тяжести Лекена; визуальную шкалу боли; суставной, болевой и воспалительный индексы Ritchi; объем движения в суставах; оценку эффективности лечения по 4-балльной шкале. К 5–15-му дню лечения МЕСУЛИДОМ удалось достичь значительного снижения выраженности болевого и воспалительного синдромов, улучшение функции пораженных суставов.

ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к группе разнородных фармакологически активных соединений, действующих главным образом путем блокирования продукции простагландинов. НПВП обладают обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным свойствами (Rabaseda X., 1996; Vane J.R., Botting R.M., 1996).

НПВП широко применяют в медицине. Однако их использование сопряжено с развитием тяжелых побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта (пептическая язва, желудочно-кишечное кровотечение, перфорация), почек (задержка воды и электролитов, гиперкалиемия, некроз почечных канальцев, интерстициальный нефрит, папиллярный некроз почек), печени, системы крови, а также кожных реакций, особенно у пациентов пожилого возраста (Gabriel S.G., 1997). Изучение этой проблемы привело к разработке и внедрению новых НПВП, обладающих одновременно высокой эффективностью и хорошей переносимостью.

Нимесулид — НПВП, химически отличающийся от других средств этой группы отсутствием кислотных свойств, относится к дериватам сульфанилида (Benett A.A., 1996). Как все НПВП, нимесулид действует путем угнетения синтеза эндогенных простагландинов вследствие блокады фермента циклооксигеназы — ЦОГ (простагландин-эндопероксидсинтетазы). Первоначально нимесулид характеризовался как слабый ингибитор ЦОГ, что было обнаружено в исследованиях *in vitro*. Предполагалось, что для нимесулида более важным является непростагландиновый механизм. Однако в свете недавнего открытия существования двух изоформ ЦОГ, ЦОГ-1 — конститутивного фермента, угнетение которого в слизистой оболочке желудка и в эпителии канальцев почек вызывает развитие тяжелых побочных эффектов, и ЦОГ-2 — индуцируемого фермента, ингибирование которого имеет большое значение в устранении воспаления, внесло существенные коррективы в интерпретацию этого феномена (Vane J.R., Botting R.M., 1996). Ни-

месулид — ингибитор ЦОГ-2, коэффициент селективности которого составляет >1000. Таким образом, нимесулид обладает наиболее выраженными селективными свойствами в отношении ЦОГ-2 по сравнению с другими НПВП (Rabaseda X., 1996).

Хорошая переносимость препарата обусловлена не только селективностью в отношении ЦОГ-2, но и особенностью его химической структуры (в отличие от других НПВП нимесулид не обладает кислотными свойствами) и периодом полувыведения (у нимесулида — 1,5–5 ч, у пироксикама — около 2 дней) (Bennett A., 1996).

С блокированием фермента фосфодиэстеразы IV связаны другие положительные эффекты нимесулида:

- угнетение продукции свободных кислородных радикалов;
- блокирование металлопротеиназ (стромелизина (протеогликаназы) и коллагеназы);
- антигистаминный эффект (Rabaseda X., 1996).

НПВП наиболее широко применяют при болевом и воспалительном синдромах у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в том числе с остеоартрозом (ОА). В соответствии с современными требованиями «...идеальный для ОА терапевтический агент должен эффективно изменять симптомы болезни и оказывать положительный эффект или хотя бы не оказывать отрицательного эффекта на структуру хряща» (Dougados M., 1996). Нимесулид полностью удовлетворяет этим требованиям. Результаты экспериментальных исследований *in vitro* свидетельствуют, что нимесулид значительно угнетает синтез стромелизина и коллагеназы в образцах суставного хряща, взятого у пациентов с ОА, и таким образом предупреждает дегградацию хряща. Более того, повышение уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) вследствие блокады нимесулидом фермента фосфодиэстеразы IV усиливает синтез протеогликанов. Следовательно, препарат обладает не только антикатаболическим, но и анаболическим эффектом в отношении суставного хряща (Bennett A., 1996; Rabaseda X., 1996).

В январе—апреле 1999 г. на базе Украинского республиканского ревматологического центра проводили клиническое открытое исследование эффективности препарата МЕСУЛИД (нимесулид).

Цель исследования — изучение терапевтической эффективности препарата МЕСУЛИД у пациентов с ОА.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытое клиническое исследование включены 30 пациентов с различными формами ОА: полиостеоартроз (ПОА) диагностирован у 28 (93%), у 10 из них — узелковая форма ПОА, моноартроз коленного сустава — у 2 (7%) (табл. 1). Возраст пациентов — в среднем 60,8±7,6 года (от 48 до 73 лет). Продолжительность болезни составила от 2 до 15 лет, в среднем — 5,9±2,2 года.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ОА, получавших МЕСУЛИД

Показатель	Группа			
	1-я	2-я	3-я	Все пациенты
Количество пациентов	9	11	10	30
женщин	7	7	8	22
мужчин	2	4	2	8
Средняя продолжительность болезни	4±1	5,7±2,2	8,1±2,5	5,9±2,2
Средний возраст	54,2±4,6	60±5	67,4±3,6	60,8±7,6
Поражение суставов				
Тазобедренных	0	0	4	4
Коленных	9	11	10	30
Кистей				
Узелки Бушара	1	4	1	6
Узелки Гебердена	0	0	1	1
Узелки Бушара и Гебердена	0	2	1	3
Позвоночника				
С корешковым синдромом	0	1	7	8
Без корешкового синдрома	5	10	3	22
Рентгенологическая стадия				
I	3	0	0	3
II	6	11	6	23
III	0	0	4	4

Критерии включения и исключения, а также протокол исследования разработаны нами и соответствуют рекомендациям рабочей группы OMERACT III (1997) по дизайну и проведению клинических исследований у пациентов с ОА и рекомендациям Osteoarthritis Research Society (1996). В исследовании приняли участие пациенты обоего пола в возрасте старше 39 лет с диагнозом ОА I–III рентгенологической стадии, с поражением одного или обоих коленных суставов согласно классификационным критериям остеоартроза ACR (Altman R.D. et al., 1986), при выраженности болевого синдрома не ниже 2,5 баллов (по 10-балльной визуальной шкале боли — ВШБ) и альгофункциональном индексе тяжести гонартроза не ниже 8 баллов по M. Lequesne. В исследование не включали пациентов, не удовлетворяющих данным критериям, с указанием в анамнезе на непереносимость МЕСУЛИДА или других НПВП, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, в том числе суставов, пептической язвой (в анамнезе), применении других НПВП и внутрисуставном введении депо-глюкокортикоидов в течение последних 3 мес, беременным и женщинам в период кормления грудью.

Эффективность оценивали по следующим критериям:

1. Определение альгофункциональных индексов тяжести гонартроза и коксартроза по M. Lequesne.
2. Определение объема движений в суставах с помощью гониометра по методу нейтрального нуля.
3. Оценка болевого синдрома по ВШБ.
4. Определение болевого, суставного и воспалительного индексов по Ritchi.
5. Оценка эффективности лечения пациентом и врачом по 4-балльной шкале: 0 — нет эффекта; 1 — недостаточно выраженный; 2 — благоприятный; 3 — хороший; 4 — отличный.
6. Проведение клинического и биохимического анализов крови.

Пациентов лечили по следующей схеме: МЕСУЛИД в течение 5–15 дней до получения стойкого эффекта; САНФИНАК (диклофенак) — до 20 дней. Пациенты были распределены на 3 группы: 1-я группа (условно легкое состояние) — получавшие МЕСУЛИД в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней, САНФИНАК (диклофенак) — 50 мг 2 раза в сутки в течение 15 дней; 2-я группа (условно среднетяжелое состояние) получали МЕСУЛИД — 10 дней, затем САНФИНАК в той же дозе в течение 10 дней, 3-я группа (условно тяжелое сочетание) — МЕСУЛИД в течение 15 дней, затем САНФИНАК — 5 дней.

Другие лекарственные средства не применяли. Дополнительно всем пациентам проводили физиотерапевтическое лечение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В 1-ю группу вошли 9 пациентов (2 мужчин и 7 женщин). У 2 из них диагностировали моноартроз коленного сустава, у 7 — ПОА с поражением позвоночника без корешкового синдрома. Рентгенологически определен ОА I–II стадии. Продолжительность болезни составила в среднем 4±1 год, возраст пациентов — 54,2±4,6 года. В этой группе отмечена наилучшая динамика показателей: через 5 дней применения МЕСУЛИДА был достигнут стойкий эффект, который сохранялся в течение 15 дней лечения САНФИНАКОМ.

Во 2-ю группу включены 11 пациентов (4 мужчин, 7 женщин), возраст которых в среднем составил 60±5 лет с ОА длительностью 5,7±2,2 года. У всех пациентов диагностирован ПОА II рентгенологической стадии, у 6 из них — узелковая форма (у 4 — узелки Бушара, у 2 — Гебердена и Бушара); у 1 — поражение позвоночника осложнилось радикулярным синдромом. Состояние пациентов оценено как условно среднетяжелое, поскольку для достижения стойкого эффекта потребовалась более длительная (10 дней) терапия МЕСУЛИДОМ.

В 3-ю группу включены 10 пациентов (2 мужчин и 8 женщин) в возрасте в среднем 67,4±3,6 года с ПОА длительностью 8,1±2,5 года. Состояние пациентов оценено как условно тяжелое. У 6 — диагностирован ОА II рентгенологической стадии, у 4 — III стадии. Поражение тазобедренных суставов отмечено у 4 больных, у 7 — поражение позвоночни-

ка осложнилось радикулярным синдромом. Положительная динамика болевого синдрома была выражена в меньшей степени, что требовало более длительной терапии МЕСУЛИДОМ (до 15 дней).

Индексы Лекена. Функциональное состояние оценивали с использованием альгофункциональных индексов тяжести гонартроза и коксартроза по M. Lequesne (табл. 2). Отмечена четкая положительная динамика альгофункциональных индексов Лекена гонартроза: в начале лечения показатель в среднем составил 16,9±3,8 балла (соответствует резко выраженному гонартрозу), в период лечения — снизился на 33,8% и составил 11,2±3,8 балла. Наиболее значительно снизился индекс Лекена у больных 1-й группы — на 44,4%, 2-й группы — на 38,1%, 3-й группы — на 24,2%.

Таблица 2
Динамика альгофункциональных индексов тяжести гонартроза (у 30 пациентов) и коксартроза (у 4 пациентов) по M. Lequesne

Диагноз		Группа			
		В среднем	1-я	2-я	3-я
Гонартроз	исходно	16,9±3,8	13,3±2,9	15,65±1,98	21,25±1,2
	после лечения	11,2±3,8	7,4±2,2	9,7±1,8	16,1±3,6
	p	<0,001	0,002	<0,001	0,0001
Коксартроз	исходно	21,7±1,5	—	—	21,7±1,5
	после лечения	19,3±3	—	—	19,3±3
	p	0,05	—	—	0,05

Тяжесть коксартроза снижалась незначительно: индекс Лекена после курсового лечения МЕСУЛИДОМ и САНФИНАКОМ снизился на 11%, причем индекс до (21,7) и после лечения (19,3) соответствует резко выраженной степени тяжести коксартроза. Такая динамика показателей тяжести гонартроза и особенно коксартроза, а также изменения других показателей, характеризующих болевой синдром и функциональное состояние суставов, у пациентов 3-й группы вполне объяснима. В эту группу вошли пациенты с гонартрозом III рентгенологической стадии, а значит, с тяжелыми необратимыми морфологическими изменениями суставного хряща, синовиальной оболочки и субхондральной кости, а также больные с коксартрозом — наиболее тяжелой формой ОА, обуславливающей инвалидизацию, при которой болевой синдром плохо купируется и иногда требуется назначение опиатных анальгетиков. Необходимо отметить, что у некоторых пациентов был достигнут хороший результат, но в среднем групповые показатели оказались значительно выше.

Объем движений в суставах. На фоне проведенного курсового лечения препаратами МЕСУЛИД и САНФИНАК у всех пациентов увеличился объем движений в коленных суставах (табл. 3), более того, у больных 1-й и 2-й групп он достиг показателей в норме, увеличившись на 10 и 23% соответственно. Объем движений в коленных и тазобедренных суставах у пациентов 3-й группы также увеличился, но в меньшей степени и был ниже такового в норме.

Суставной, болевой и воспалительный индексы по Ritchi. На фоне курсового лечения отмечена достоверная положительная динамика суставного и болевого индексов по Ritchi у всех 30 пациентов (табл. 4): индекс, характеризующий боль при активных и пассивных движениях в сус-

Таблица 3

Динамика объема движений в коленных и тазобедренных суставах

Сустав		Группа			
		В среднем	1-я	2-я	3-я
Коленный					
Сгибание (в норме 130–150°)	до лечения	107,6±12,1	124,4±11,7	105,8±5,2	94,1±9,1
	после лечения	127,5±9,5	137,6±4,5	130±4	116±11,2
	p	<0,001	0,006	<0,001	<0,01
Разгибание (в норме 0°)	до лечения	3,03	0	3	5,8
	после лечения	0	0	0	0
	p	>0,001	0	0,06	0,005
Тазобедренный					
Сгибание (в норме 120°)	до лечения	86,3±4,4	—	—	86,3±4,4
	после лечения	98,8±6,9	—	—	98,8±6,9
	p	0,008	—	—	0,008
Разгибание (в норме 0°)	до лечения	0	—	—	0
	после лечения	0	—	—	0
	p	—	—	—	—
Отведение (в норме 40°)	до лечения	19,5±3	—	—	19,5±3
	после лечения	28,81±3,8	—	—	28,8±3,8
	p	>0,01	—	—	>0,01
Внутренняя ротация (в норме 40°)	до лечения	10±2,5	—	—	10±2,5
	после лечения	17,5±3,8	—	—	17,5±3,8
	p	0,007	—	—	0,007
Наружная ротация (в норме 45°)	до лечения	18±3	—	—	18±3
	после лечения	25±5	—	—	25±2,5
	p	0,05	—	—	0,05

таве, снизился на 68%, суставной индекс, характеризующий боль при пальпации сустава, — на 63%. Динамика воспалительного индекса, характеризующего степень экссудации, незначительна, поскольку исходно ни у одного из пациентов не было клинических признаков синовита.

Таблица 4

Динамика выраженности суставного, болевого и воспалительного индексов по Ritchi

Индекс		Группа			
		В среднем	1-я	2-я	3-я
Болевой	до лечения	1,93±0,58	1,06±0,6	1,8±0,48	2,6±0,48
	после лечения	0,62±0,6	0,33±0,4	0,3±0,42	1,2±0,64
	p	<0,001	0,0001	<0,001	<0,001
Суставной	до лечения	2,2±0,55	1,7±0,4	2,3±0,42	2,6±0,56
	после лечения	0,83±0,51	0,44±0,4	0,7±0,42	1,3±0,56
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Воспалительный	до лечения	0,14	0	0,1	0,3
	после лечения	0,034	0	0,03	0,1
	p	0,04	—	0,17	0,08

Оценка болевого синдрома по ВШБ. Выраженность болевого синдрома, которую оценивали по ВШБ, постоянно, значительно и достоверно снижалась в течение всего периода лечения (20 дней) как в среднем у всех пациентов, так и по группам (рисунок), наиболее выражено — в 1-й группе. Балл

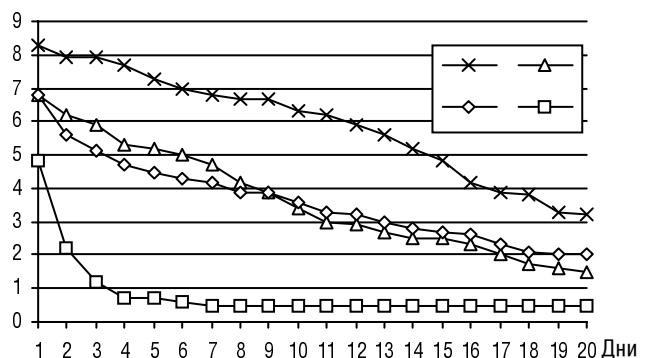


Рисунок. Оценка выраженности болевого синдрома (по ВШБ)

К 4-му дню лечения выраженность боли снизилась на 90% — с 4,8 до 0,5 балла и не изменялась в течение 15 дней лечения САНФИНАКОМ. У больных 2-й группы также были получены хорошие результаты: к 10-му дню (окончание лечения МЕСУЛИДОМ и начало применения САНФИНАКА) тяжесть болевого синдрома снизилась на 50% — с 6,8 до 3,4 балла, и продолжала снижаться, на 20-й день составляя 1,55 балла. Следует отметить, что динамика среднего показателя в 1-й группе практически не отличалась от таковой во 2-й группе: в начале лечения он составлял 6,7 балла, к 10-му дню — снизился до 3,6 балла, к 20-му — до 1,97 балла.

В 3-й группе динамика болевого синдрома была менее выражена: исходно 8,3 балла к 15-му дню — 4,8 балла, в конце лечения — 3,3 балла. Таким образом, на фоне курсового лечения препаратами МЕСУЛИД и САНФИНАК выраженность болевого синдрома по ВШБ снизилась в среднем на 71% у больных всех 3 групп: на 90% — в 1-й, на 77% — во 2-й и на 60% — в 3-й группе.

Оценки эффективности лечения пациентами и врачом (табл. 5) практически совпадали в 1-й и 2-й группах. В 3-й группе оценка результатов лечения врачом в среднем была на 0,5 балла выше, вероятно, в связи с тем, что специалист более точно оценивает результат лечения.

Таблица 5

Оценка эффективности лечения пациентами и врачом

Оценка	Группа			
	В среднем	1-я	2-я	3-я
Врачом	3,31±0,63	3,8±0,2	3,3±0,42	2,8±0,64
Пациентом	3,07±0,77	3,7±0,4	3,2±0,48	2,3±0,9

Показатели общеклинического и биохимического анализов крови (табл. 6) были в пределах физиологических норм.

Таблица 6

Динамика показателей общеклинического и биохимического анализов крови

Показатель	Исходно	После лечения	p
СОЭ, мм/ч	11,9±4,2	8,9±3,4	<0,01
Общий белок, г/л	72,02±3,9	72,17±2,9	0,4
Альбумины, %	53,7±1,9	54,9±2,03	0,006
Глобулины, %	46±1,9	45,03±2,03	0,007
α ₁ -глобулины, %	5,9±0,64	5,8±0,61	0,15
α ₂ -глобулины, %	9,12±0,76	8,75±0,83	0,03
β-глобулины, %	13,16±1,17	12,3±1,01	0,007
γ-глобулины, %	18,3±1,8	18,1±1,38	0,3
Альбумино-глобулиновый коэффициент	1,17±0,1	1,23±0,1	0,015
АЛТ (ммоль/г*л)	0,4±0,07	0,4±0,06	0,3
АСТ (ммоль/г*л)	0,3±0,07	0,3±0,06	0,3
Мочевина (ммоль/л)	5,7±0,07	5,8±0,06	0,2
Креатинин (ммоль/л)	0,092±0,02	0,096±0,01	0,08

Побочные эффекты. Переносимость препаратов МЕСУЛИД и САНФИНАК была хорошей. Все больные, включенные в исследование, завершили лечение. Лишь у 2 пациентов отмечали незначительно выраженную гастралгию при приеме САНФИНАКА, которую купировали назначением антацидных препаратов. Другие побочные эффекты не возникали.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты подтверждают высокую эффективность и хорошую переносимость препа-

рата МЕСУЛИД у пациентов с ОА. Препарат необходимо принимать курсом длительностью 5–15 дней для купирования острого процесса. При необходимости лечение можно продолжить другим НПВП.

ЛИТЕРАТУРА

Bennett A. (1996) Overview: the pharmacology of nimesulid. In: Proceedings of a satellite symposium of EULAR 96, October 9th 1996, Madrid, p. 6–11.
Dougados M. (1996) Recommendations for the registration of drugs used in treatment of osteoarthritis. Ann. Rheum. Dis., 55: 552–557.
Gabriel S.G. (1997) NSAIDs: knowing the risks promotes safer use. J. Musculoskeletal Med., 11: 39–48.
Rabaseda X. (1996) Nimesulide: a selective cyclooxygenase 2 inhibitor antiinflammatory drug. Drugs of today, 32(Suppl. D): 3–7.
Vane J.R., Botting R.M. (1996) Introduction: mechanism of action of antiinflammatory drugs. In: Proceedings of a satellite symposium of EULAR 96, October 9th 1996, Madrid, p. 3–5.

ЭФЕКТИВНІСТЬ СЕЛЕКТИВНИХ ІНГІБІТОРІВ ЦОГ-2 У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

В.М. Коваленко, Л.Б. Шолохова

Резюме. Проаналізована ефективність селективного інгібітора ЦОГ-2 МЕСУЛІДУ в лікуванні хворих на остеоартроз. Для оцінки ефективності використовували індекси тяжкості Лекена, візуальну шкалу болю; суглобовий, больовий, запальний індекси Ritchi; обсяг рухів у суглобах; оцінку ефективності лікування за 4-бальною шкалою. На 5–15-й день лікування МЕСУЛІДОМ вдалося досягти значного зниження вираженості больового та запального синдромів, покращання функції уражених суглобів.

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

EFFICACY OF SELECTIVE INHIBITORS OF COX-2 IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

V.M. Kovalenko, L.B. Sholokhova

Summary. We have analyzed the efficacy of selective inhibitor COX-2 MESULID 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 day of treatment by MESULID we achieved significant improvement of pain and inflammatory syndroms and function of affected joints.

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

Адрес для переписки:

Шолохова Лариса Борисовна
 03151, Киев, ул. Народного ополчения, 5
 Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско
 АМН Украины, отделение клинической ревматологии