

А.В. Курята¹
Т.К. Лысунец²
А.С. Легкобыт²

¹Днепропетровская
государственная
медицинская академия

²Днепропетровская
областная клиническая
больница им. И.И. Мечникова

Ключевые слова:

боль, Династат,
заболевания опорно-
двигательного аппарата.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДИНАСТАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ В РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРАКТИКЕ

Резюме. Цель исследования — оценить эффективность применения парентерального коксиба Династат («Pfizer», США) для лечения при болевом синдроме в ревматологической практике.

Обследовано 16 больных с патологией опорно-двигательного аппарата, средний возраст — 41,2±2,2 года; 13 мужчин, 3 женщины с умеренной или интенсивной болью в суставах (>4 см по визуальной аналоговой шкале — ВАШ). С целью лечения при боли всем пациентам назначали Династат по 40 мг внутримышечно 2 раза в сутки. Период наблюдения составил 5 дней, потом пациентов переводили на Целебрекс («Pfizer», США) по 200–400 мг/сут до 2 нед. Эффективность лечения оценивали при помощи клинических показателей: интенсивность боли в покое и при движении по ВАШ, начало и длительность обезболивания; общая оценка эффективности лечения пациентом и врачом. Безопасность терапии мониторировали клинически и на основании биохимических показателей.

Применение Династата обуславливало уменьшение интенсивности боли у всех пациентов; динамика по ВАШ в покое составила 64,1% (p<0,01). Начало эффекта соответствовало ожиданиям пациентов, поэтому большинство оценили общую эффективность лечения как «хорошую» и «отличную». После 3 сут уже приблизительно 37,5% больных считали возможным перейти на пероральный Целебрекс, а достигнутый эффект сохранялся до конца периода наблюдения (в течение 2 нед). Отрицательного влияния на состояние крови, печени, почек не отмечено.

Таким образом, Династат — эффективный препарат для лечения при боли у пациентов ревматологического профиля, оказывает хорошую переносимость и безопасен в применении.

Проблема безопасности медикаментозной терапии становится одной из наиболее приоритетных в современной ревматологической практике (Коваленко В.Н., Шуба Н.М. (ред.), 2006). Распространенность заболеваний этой группы продолжает расти и на сегодня у 30% населения диагностируют симптомы артрита или боли в спине (Коваленко В.Н., Шуба Н.М. (ред.), 2004). Почти каждый седьмой, обращающийся в поликлинику, предъявляет жалобы на боль в суставах, мышцах или костях; более 75% населения отмечают ежедневную боль (около 25% — острую). Болевой синдром — наиболее частое проявление патологии опорно-двигательного аппарата, являющееся фактором, значительно ухудшающим качество жизни больных (Gelin E., Callahan L.F., 1995).

Наиболее часто для лечения этой категории пациентов с анальгетической и противовоспалительной целью применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (Коваленко В.Н. и соавт., 2006). Во всем мире по меньшей мере 30 млн человек регулярно применяют НПВП.

Большинство известных неселективных НПВП подавляют активность ферментов циклооксигеназы (ЦОГ)-1 и ЦОГ-2, с первым из них, как правило, свя-

зано возникновение осложнений лечения: в частности у 30% пациентов возникают симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (функциональные расстройства, эзофагит, стриктуры пищевода, гастрит, эрозии слизистой оболочки, язвы, перфорации, кровотечения) (Hollander D., 1994). Для повышения гастроинтестинальной безопасности был создан новый подкласс НПВП, специфически ингибирующих ЦОГ-2, — коксибы (Silverstein F.E. et al., 2000). В настоящее время разработан первый специфический инъекционный ингибитор ЦОГ-2 — парекоксиб натрия (Династат, «Pfizer», США).

Парекоксиб натрия является неактивным предшественником вальдекоксиба — специфического ингибитора ЦОГ-2 второго поколения (в организме парекоксиб быстро гидролизруется в вальдекоксиб); последний демонстрирует незначительную активность по отношению к ЦОГ-1, вследствие чего препарат не оказывает влияния на зависящие от ЦОГ-1 физиологические процессы в тканях, особенно в желудке, кишечнике, тромбоцитах (Talley J., Brown D.L., 2000). В рандомизированных контролируемых исследованиях у больных с остеоартрозом и ревматоидным артритом эндоскопически продемонстрировано уменьшение количества

язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, принимающих вальдекоксид по сравнению с получающими неселективные НПВП (Bensen W. et al., 2002; Makarowski W. et al., 2002).

Обезболивающая эффективность Династата преимущественно продемонстрирована на моделях послеоперационной боли в ортопедической хирургии (Cheer S.M., Coa K.L., 2001), а также гинекологии (брюшная гистерэктомия), стоматологии. Представляет интерес применение этого препарата в ревматологической клинике при острой боли в условиях коморбидности, поскольку коксибы имеют некоторые преимущества перед неселективными НПВП у пациентов, принимающих антикоагулянты, клопидогрель, антидепрессанты (Коваленко В.Н. и соавт., 2006). Династат при высоком обезболивающем действии также показал гастроинтестинальную безопасность: статистически достоверное снижение частоты выявления язв желудка и двенадцатиперстной кишки при применении по 40 мг 2 раза в сутки по сравнению с кеторолаком, при сопоставимых результатах с группой плацебо (Harris S.J. et al., 2001). В этой дозировке препарат не оказывал значительного влияния на агрегацию тромбоцитов у пациентов молодого и старшего возраста, что свидетельствует о ЦОГ-1-сохраняющем эффекте (Navec R.J. et al., 2001).

Лечение кеторолаком приводило к значительному подавлению агрегации тромбоцитов.

Цель исследования — оценить эффективность применения парентерального коксиба — Династата для лечения при болевом синдроме в ревматологической практике.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытое клиническое исследование были включены 16 пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата, поступивших в ревматологическое отделение с умеренным и выраженным болевым синдромом, преимущественно с поражением коленных, тазобедренных суставов, суставов стопы. Средний возраст пациентов составил $41,2 \pm 2,2$ года (от 26 до 55 лет). Среди участников было 13 мужчин и 3 женщины. Подагрический артрит выявлен у 8, остеоартроз с синовитом — у 4, реактивный артрит — у 4 пациентов. Диагноз устанавливали после комплексного клинического, инструментального и лабораторного обследования на основании признаков АСР (Коваленко В.Н., Шуба Н.М. (ред.), 2004). Средняя длительность заболевания составила $2,2 \pm 0,2$ года, болевого синдрома до госпитализации — $1,2 \pm 0,2$ нед. Интенсивность боли оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). В исследование включали пациентов при показателе более 4 см (в покое и/или ходьбе) по ВАШ. Ранее назначенную терапию не отменяли (за исключением НПВП): аллопуринол получали 4 пациента, хондропротекторы (хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат) — 3; сульфасалазин — 2. У 6 (37,5%) больных выявлена сопутствующая патология внутренних органов: артериальная гипертензия — у 4, ожирение — у 3, неалкоголь-

ный гепатоз — у 2, сахарный диабет II типа — у 1. Для купирования болевого синдрома всем пациентам назначали Династат в дозе 40 мг, с повторением инъекций по требованию пациента через 12 ч по 20–40 мг. Длительность применения препарата составила 3–5 сут, с последующим переходом на пероральную форму целекоксиба (Целебрекс, «Pfizer», США) по 200–400 мг/сут по потребности пациента.

Применение плацебо считали неэтичным ввиду интенсивности болевого синдрома. В исследование не включали пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, диспепсией, острым коронарным синдромом, скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин, а при наличии в анамнезе указаний на язвенную болезнь, дополнительно назначали омепразол по 20 мг 2 раза в сутки перорально. Период наблюдения составил 5 дней для оценки анальгетического эффекта Династата, а общее время проведения исследования — 2 нед.

Эффективность терапии оценивали с помощью таких клинических показателей, как интенсивность боли по ВАШ в суставах в покое и при движении (<3 см — незначительная, 4–6 см — умеренная; >6 см — значительная); продолжительность обезболивания — время, когда пациент требовал повторного введения препарата или доля больных, которым не потребовались повторные введения в течение суток; общей оценки пациентом исследуемого препарата по 4-бальной шкале: 1 — «плохо», 2 — «удовлетворительно», 3 — «хорошо», 4 — «отлично»; начало обезболивания — опрос пациента о моменте наступления обезболивающего эффекта. Интенсивность боли по ВАШ оценивали ежедневно в течение 5 сут и в конце 1-й и 2-й недели наблюдения.

Безопасность применения препарата изучали на основании клинических данных, динамики показателей общего анализа крови (гемоглобин, эритроциты); состояния функции печени (АсАТ, АлАТ, билирубин), почек (креатинин) в начале наблюдения, через 5 сут и 2 нед. Материалы исследования статистически обрабатывали с определением средних величин (M), ошибки (m), а достоверность различий — на основании критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исходном состоянии клинически манифестный артрит ассоциировался с умеренно выраженной болью по ВАШ в покое у 5 (31,3%) пациентов, значительной — у 11 (68,7%) соответственно, при движении умеренную боль ощущали 4 (25%) пациента, интенсивную — 12 (75%), что и являлось обоснованием для включения в программу лечения Династатом в дозе 40 мг внутримышечно с интервалом 12 ч 2 раза в сутки.

У всех пациентов отмечали анальгетический эффект, начиная с 1-х суток введения препарата, (рис. 1). На 5-е сутки болевой синдром был купирован у 9 (56,3%) пациентов, уменьшен до незначительной боли (<3 см по ВАШ) у 6 (37,5%), у 1 больного интенсивность боли сохранялась на уровне умеренной. Выявлено уменьшение интенсивности боли по ВАШ

в покое на 64,1% ($p < 0,01$) и при движении — на 52,5% ($p < 0,01$). После перевода больных на Целебрекс после 5 сут применения Династата достигнутые анальгетический и противовоспалительный эффекты сохранились до конца наблюдения (14 сут).

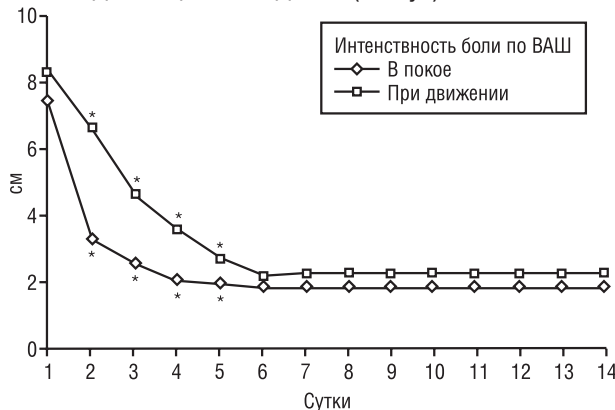


Рис. 1. Изменение интенсивности боли в покое и при движении
* Достоверность различий по сравнению с исходным состоянием ($p < 0,01$).

К 3-м суткам применения Династата количество пациентов, отказавшихся от повторной инъекции по причине улучшения состояния по субъективной оценке составило 5 (31,2%), при средней дозе $64,0 \pm 3,6$ мг/сут ($p < 0,01$) соответственно; пожелавших перейти на таблетированную форму НПВП — 6 (37,5%). К 5-м суткам количество этих пациентов составило 8 (50%) и 7 (43,8%) соответственно, при средней дозе препарата $48,2 \pm 4,3$ мг/сут ($p < 0,05$) (рис. 2).

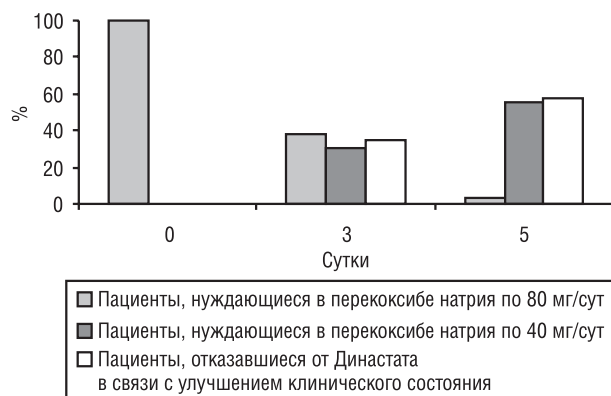


Рис. 2. Изменение количества пациентов и средней дозы перекиси натрия

Этот факт свидетельствует, что ряд больных нуждается в менее длительном периоде применения препарата, что на фоне его высокой эффективности может служить дополнительным фармакоэкономическим обоснованием его применения в ревматологической практике и требует дальнейшего изучения. Эффективность лечения к концу наблюдения (5 сут) пациенты оценивали как $3,7 \pm 0,2$ балла, врач — $3,5 \pm 0,2$ балла; преобладала оценка «хорошо» — 56,3 и 50%, соответственно «отлично» — 25 и 25%, «удовлетворительно» — 18,8 и 25%.

По данным, полученным при опросе пациента, время наступления обезболивающего эффекта составляло от 30 до 90 мин (средний уровень — $48,6 \pm 1,2$ мин), что удовлетворило больных и соответствовало их ожиданиям. Длительность

обезболивания оценивали только в первые 2 сут, поскольку третья часть больных к 3-м суткам перешла на применение перорального НПВП — Целебрекса по 200–400 мг/сут (средняя доза — 360 ± 25 мг/сут). Время, когда, по мнению пациента, требовалась повторная инъекция Династата колебалось в диапазоне 8,2–14 ч (средний уровень — $12,2 \pm 3,2$ ч). Полученные результаты у пациентов ревматологического профиля сопоставимы с таковыми, продемонстрированными при послеоперационной боли (Cheer S.M. et al., 2001) и подтверждают высокую эффективность Династата.

Современные исследования свидетельствуют об индукции периферическим воспалением повышения концентрации простагландина E в спинномозговой жидкости, что обуславливает гипералгезию (Smith C.J., Coa K.L., 2001), поэтому избирательное угнетение ЦОГ-2 снижает концентрацию простагландинов в спинном мозгу и, следовательно, интенсивность гипералгезии. Кроме этого, значительное количество ЦОГ-2 активируется в спинном мозгу даже при блокаде чувствительности в зоне периферического воспаления (Samad T.A. et al., 2001), в связи с чем ранняя блокада ЦОГ-2 уменьшает болевую чувствительность и соответственно потребность в опиатах. Следовательно, высокая эффективность ингибиторов ЦОГ-2 может быть объяснена не только воздействием на периферические, но и на центральные отделы нервной системы.

Побочные эффекты применения Династата не зарегистрированы. При продолжении лечения Целебрексом диспепсия зафиксирована у 2 (12,5%) пациентов, что не требовало отмены препарата. Негативное влияние на функциональное состояние крови, печени и почек не выявлено (таблица).

Таблица
Динамика показателей функций печени, почек, крови до и после исследования

Показатель	Исходное состояние (n=16)	5-е сутки	2 нед
Гемоглобин, г/л	$115,6 \pm 6,5$	$111,4 \pm 3,8$	$112,6 \pm 6,2$
Эритроциты, $10^{12}/л$	$3,68 \pm 0,12$	$3,62 \pm 0,16$	$3,64 \pm 0,28$
АлАТ, ммоль/(ч·л)	$0,38 \pm 0,03$	$0,38 \pm 0,04$	$0,42 \pm 0,04$
АсАТ, ммоль/(ч·л)	$0,44 \pm 0,04$	$0,46 \pm 0,04$	$0,42 \pm 0,04$
Билирубин, мкмоль/л	$16,4 \pm 1,8$	$17,8 \pm 1,6$	$18,2 \pm 2,8$
Креатинин, ммоль/л	$0,088 \pm 0,004$	$0,091 \pm 0,003$	$0,092 \pm 0,006$

Таким образом, Династат при инъекционном введении обладает высокой клинической эффективностью для купирования болевого синдрома у пациентов с ревматологическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата и демонстрирует хорошую переносимость лечения.

ВЫВОДЫ

1. Препарат Династат в дозе 80 мг/сут при болевом синдроме в ревматологической практике обладает высокой клинической эффективностью на фоне отсутствия негативного влияния на функциональное состояние крови, печени и почек, его хорошо переносят больные.

2. Достигаемый на протяжении 3–5 сут анальгетический и противовоспалительный эффект Династа-

та зберігається в разі переведення пацієнта на пероральний коксіб — Целебрекс по 200–400 мг/сут.

ЛИТЕРАТУРА

Коваленко В.Н., Борткевич О.П., Проценко Г.А. (2006) Нестероидные противовоспалительные препараты: роль и место в современной ревматологической практике на основе данных доказательной медицины. Укр. ревматол. журн., 1(23), 17–28.

Коваленко В.Н., Шуба Н.М. (ред.) (2004) Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програма лікування ревматологічних хворих. Зовнішторгвидав, Київ, 156 с.

Bensen W., Weaver A., Espinoza L. (2002) Efficacy and safety of valdecoxib in treating the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: a randomized controlled comparison with placebo and naproxen. Rheumatol. Oxford, 41: 1008–1016.

Cheer S.M., Goa K.L. (2001) Parecoxib (parecoxib sodium). Drug., 16: 1135–1141.

Hollander D. (1994) Gastrointestinal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Prophylactic and therapeutic strategies. Am. J. Med., 96: 274–281.

Harris S.J., Kuss M., Hubbard R.C. (2001) Upper gastrointestinal safety evaluation of parecoxib sodium, a new parenteral cyclooxygenase-2-specific inhibitor compared with ketorolac, naproxen and placebo. Clin. Ther. 23: 1422–1428.

Gelin E., Callahan L.F. (1995) The economic cost and psychological impact of musculoskeletal conditions. Arthritis Rheum., 38: 1351–1362.

Makarowski W., Zhao W.W., Bevirt T., Reckes D.P. (2002) Efficacy and safety of the COX-2 specific inhibitor valdecoxib in the management of osteoarthritis of the hip: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison with naproxen. Osteoarthritis Cartilage, 10: 290–296.

Navec R.J., Laurent A., Kuss M. (2001) Parecoxib sodium does not impair platelet function in healthy elderly and non-elderly individuals: two randomized controlled trials: Clin. Drug. Invest. 21: 465–476.

Samad T.A., Moore K.A., Sapirstein A. (2001) Interleukin 1 β -mediated induction of COX-2 in the CNS contributor to inflammatory pain hypersensitivity. Nature, 410: 471–475.

Silverstein F.E., Faich J., Goldstein J.L. (2000) Gastrointestinal toxicity with inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The CLASS study: a randomized controlled trial JAMA, 284: 1247–1255.

Smith C.J., Zhang Y, Kobilodt C.M. (1998) Pharmacological, analysis of cyclooxygenase-1 in inflammatory pain. Proc. Natl. Acad. Sci USA. 95: 13343–13318.

Talley J.J., Brown D.L. (2000) 4-[5-methyl-3-phenyl]soxazol-4-yl]-benzenesulfonamide, valdecoxib: a potent and selective inhibitor of COX-2. J. Med. Chem., 43: 775–777.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ДИНАСТАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРИ БОЛЬОВОМУ СИНДРОМІ В РЕВМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

О.В. Курята, Т.К. Лисунець, А.С. Легкобит

Резюме. Мета дослідження — оцінити ефективність застосування парентерального коксиду Династат («Pfizer», США) для лікування при больовому синдромі в ревматологічній практиці. Обстежено 16 хворих з патологією опорно-рухового апарату, середній вік — 41,2 \pm 2,2 року; 13 чоловіків, 3 жінки з помірним та інтенсивним болем у суглобах (>4 см за візуальною аналоговою шкалою — ВАШ). З метою лікування при болю всім пацієнтам призначали Династат по 40 мг внутрішньом'язево 2 рази на добу. Період спостереження становив 5 днів, потім пацієнтів переводили на Целебрекс («Pfizer», США) по

200–400 мг/добу до 2 тиж. Ефективність лікування оцінювали за допомогою клінічних показників: (ВАШ) інтенсивність болю у спокої та при русі, початок і тривалість знеболювання; загальна оцінка ефективності лікування пацієнтом та лікарем. Безпеку терапії моніторували клінічно і на підставі біохімічних показників.

Застосування Династату зумовлювало зменшення інтенсивності болю у всіх пацієнтів; динаміка за ВАШ у спокої становила 64,1% ($p < 0,01$). Початок ефекту відповідав очікуванням пацієнтів, тому більшість оцінили загальну ефективність лікування як «добру» та «відмінну». Після 3 днів вже понад 37,5% хворих вважали можливим перейти на пероральний коксіб Целебрекс, а досягнутий ефект зберігався до кінця періоду спостереження (впродовж 2 тиж). Негативного впливу на стан крові, печінки та нирок не відзначено.

Отже, Династат — ефективний препарат для лікування при болю у пацієнтів ревматологічного профілю, виявляє хорошу переносимість і безпечний у застосуванні.

Ключові слова: біль, Династат, захворювання опорного-рухового апарату.

THE USAGE OF DYNASTAT AT THE TREATMENT OF PAIN IN RHEUMATOLOGIC PATIENTS

O.V. Kuryata, T.K. Lysunets', A.S. Legkobit

Summary. The aim of the study was to estimate the efficacy of the parenteral coxib injection Dynastat at the treatment of joint pain in rheumatologic patients. 16 patients (13 male and 3 females, mean age — 41.2 \pm 2.2 years) with musculoskeletal system disease and moderate or severe joint pain (VAS >4 cm) were enrolled. All patients received Dynastat 40 mg IM twice daily for 5 days, than they received Celebrex 200–400 mg/day. Within 2 weeks the efficacy of the treatment was assessed upon to the clinical features: VAS for pain level at rest and movement, duration of anesthesia, patients' and doctors' assessment of efficacy; its safety was evaluated clinically and upon laboratory data.

The usage of Dynastat caused decrease of pain intensity in all patients: VAS score decreased at rest by 64.1% ($p < 0.01$) and at movement by 52.3% ($p < 0.01$). The beginning of effect corresponded to patients' expectations, therefore the majority estimated general efficacy of treatment as «good» and «excellent». After 3 days of treatment 37.5% of patients transformed to Celebrex per os. This positive effect lasted all over the period of observation (2 weeks). Negative effects of the drug on the blood parameters, liver and kidneys were not matched. Thus, Dynastat showed a good efficacy in the treatment of joint pain in rheumatologic patients and demonstrated good safety and tolerability.

Key words: pain, Dynastat, musculoskeletal system disease. □