

ІНГІБІТОРИ ЦОГ-2 У ЛІКУВАННІ
ЗАПАЛЕННЯ ТА БОЛЮ

Ключові слова: запалення, біль, ревматичні захворювання суглобів, лікування, інгібітори ЦОГ-2, мелоксикам (МОВАЛІС).

Резюме. Висвітлено питання стратегії фармакотерапії запалення та болю при найбільш значущих ревматичних захворюваннях суглобів (ревматоїдний артрит, остеоартроз, хвороба Бехтерева) з урахуванням рекомендацій Європейської антиревматичної ліги (EULAR, 2003) і робочої групи Асоціації ревматологів України (2003). Наведені схеми лікування, які враховують дані доказової медицини, індивідуальний підбір фармакотерапії та відповідний дозовий режим. Особливу увагу приділено програмам фармакотерапії з використанням препарату мелоксикам (МОВАЛІС, виробництва компанії «Берінгер Інгельхайм») — першого представника групи селективних інгібіторів ЦОГ-2, який з'явився на світовому фармацевтичному ринку.

Зазначені у назві медичні проблеми супроводжують людство протягом його всієї багатовікової історії. Минуле ХХ сторіччя безумовно можна ототожнити з епохою глобальних успіхів у вивченні механізмів розвитку та фармакотерапії запалення і больового синдрому. Але, на жаль, ні сьогодні, ні в майбутньому їх не можна вважати вичерпаними. Тому і надалі зусилля вчених та розробників ліків будуть спрямовані на вирішення питань щодо якості життя пацієнтів при різній патології, зокрема, суглобів та ревматичних захворюваннях.

Питанням стратегії фармакотерапії запалення та болю з позицій доказової медицини було присвячене засідання робочої групи Асоціації ревматологів України (АРУ) до якої увійшли: чл.-кор. АМН України, проф. В.М. Коваленко, акад. АМН України Г.В. Дзяк, проф. Н.М. Шуба, проф. О.П. Вікторов, проф. Г.В. Гайко, проф. В.О. Радченко; за участю неврологів проф. Ю.І. Головченка та проф. А.В. Кліменко. Провідними фахівцями був ретельно проаналізований стан справ, результати та досвід застосування неселективних, селективних та специфічних інгібіторів ЦОГ-2, а також міжнародний досвід за підсумками роботи та рекомендаціями EULAR (Лісабон, червень 2003). Обговорено та погоджено наступне.

Сучасний стан справ

Два основних напрямки лікування, що розглянуті робочою групою:

1. Традиційне застосування неселективних інгібіторів ЦОГ-2 (диклофенак, ібупрофен, індометацин тощо). «Золотим стандартом» у цій групі вважається диклофенак натрію.

2. Впровадження принципово нової генерації лікарських засобів — селективних інгібіторів ЦОГ-2. За дослідження молекулярних механізмів розвитку запального процесу та принципів дії нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у 1992 р. присуджено Нобелівську премію. Препарати групи селективних інгібіторів ЦОГ-2 характеризуються значно нижчою частотою розвитку побічних ефектів з боку органів-мішеней (травний тракт, нирки, печінка) і є нейтральними до хрящової та кісткової тканини.

Першим представником цієї групи на світовому фармацевтичному ринку був препарат мелоксикам (МОВАЛІС) компанії «Берінгер Інгельхайм».

Триває дискусія щодо співвідношення «якість — вартість» стосовно двох груп лікарських засобів — «класичних» нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та селективних інгібіторів ЦОГ-2. У країнах, де мають місце певні фінансові труднощі, відсутня страхова медицина, продовжують покладатися на традиційне використання «класичного» (НПЗП). Така тенденція відзначається і в Україні. При цьому не зважається на те, що в цілому значна частота виникнення побічних ефектів цих засобів суттєво підвищує вартість лікування в майбутньому при необхідності лікування виразкової хвороби, гастродуоденіту, порушень функцій нирок та печінки.

Ефективність диклофенаку натрію порівнянна з такою селективних інгібіторів ЦОГ-2. Крім того, у випадках гострих больових синдромів часто використовують препарати, що містять фенілбутазон і амінофенозон, а також кетопрофен, що особливо ускладнює (подовжує) тривалість, часто практично до кінця життя, лікування хворих із порушеннями опорно-рухового апарату, з приводу яких, як правило, використовують НПЗП.

Концепція

Застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2 на основі комбінованого використання ін'єкційних і пероральних форм лікарських засобів із визначенням індивідуалізованих програм лікування і використанням високих, але безпечних доз цих препаратів на основі доказової медицини дозволяє забезпечити найвищу ефективність і безпеку використання селективних інгібіторів ЦОГ-2, а також вартість лікування, порівнянну з такою традиційних НПЗП у тривалих курсах терапії хворих з ураженнями опорно-рухового апарату.

Програма лікування

• Гостре запалення та біль: МОВАЛІС внутрішньом'язово 15 мг один раз на добу, в окремих випадках — з парацетамолом; в подальшому — по 1 таблетці (15 мг) один раз на добу, в окремих випадках — до зникнення болю і ознак запалення. В подальшому схема лікування визначається індивідуально за ознаками регресування симптомів (болю та запалення).

• Хронічне запалення і біль: у випадках загострення коротким курсом внутрішньом'язово 15 мг/

добу, або по 1 таблетці (15 мг/добу), в окремих випадках — з парацетамолом коротким курсом до зникнення болю та ознак запалення, в подальшому — по 1 таблетці (7,5 мг) тривало. У разі індивідуальних особливостей можна періодично (за потребою) призначати МОВАЛІС у дозі 7,5 мг двічі на добу.

У хворих на остеоартроз після завершення курсу лікування і досягнення сталої ремісії можливе періодичне (за потребою) використання МОВАЛІСУ у випадках незначних проявів болю або запалення (у зв'язку з фізичними перевантаженнями, метеозмінами тощо) у дозі 7,5 мг/добу, що визначається індивідуально за умови досягнення комплаєнсу.

Лікування основних нозологічних форм ревматичних хвороб суглобів (остеоартрозу, РА, хвороба Бехтерева) з застосуванням мелоксикаму (МОВАЛІСУ)

1. Лікування РА з використанням мелоксикаму (МОВАЛІСУ).

МОВАЛІС призначають одночасно з базисними препаратами і кортикостероїдами, дози яких визначають індивідуально. В подальшому МОВАЛІС в індивідуально підібраних або підтримувальних дозах застосовують до настання повної ремісії, потім — у підтримувальних дозах (7,5 мг/добу) одночасно з базисними препаратами.

2. Остеоартроз.

а) ОА без синовіту.

З загостренням МОВАЛІС призначають перорально (15 мг/добу) до появи ознак клінічної ремісії, в подальшому — протягом 10–14 днів по 7,5 мг/добу. Далі препарат приймають за потребою короткими курсами 3–5 днів у дозі 15–7,5 мг/добу. Одночасно призначають хондропротектори та інші препарати лікування ОА.

б) ОА з синовітом.

Лікування починається з внутрішньом'язового введення препарату в дозі 15 мг/добу до настання стійкої клінічної ремісії та додатково за потребою — з парацетамолом. Потім 15 мг/добу *per os* протягом 2–3 тиж. При достатньому клінічному ефекті ця доза може складати 7,5 мг/добу. Одночасно використовують інші препарати патогенетичного і симптоматичного лікування ОА згідно з рекомендаціями АРУ.

3. Хвороба Бехтерева (анкілозивний спондилоартрит).

Традиційним для лікування пацієнтів із цієї хворобою залишається використання індометацину та диклофенаку натрію. Через клінічну необхідність постійного прийому цих препаратів у таких хворих виникає високий ризик їх побічної дії. Призначення МОВАЛІСУ під час тривалого застосування у цієї категорії хворих спрямовано на суттєве зниження ризику виникнення побічної дії, характерної для НПЗП, та сприяє покращанню якості життя. У разі загострення хвороби або первинного використання МОВАЛІС призначають внутрішньом'язово по 15 мг/добу, додатково в окремих випадках — з парацетамолом і одночасно з іншими препаратами патогенетичної дії. Після досягнення ремісії препарат призначають по 1 таблетці (15 мг/добу). За не-

обхідності доза може бути знижена до 7,5 мг/добу. Можливий також періодичний додатковий прийом по 7,5 мг/добу за необхідності.

Упровадження у практику МОВАЛІСУ в Україні з 1997 р.:

1. Схвалено АРУ.

2. Включено в програми та стандарти лікування ревматичних хвороб (Ревматологічні хвороби: номенклатура, класифікація, стандарти діагностики та лікування. За редакцією чл.-кор. АМН України, проф. В.М. Коваленка, Київ, 2002).

3. Включено до резолюції II та III Національного конгресів України (Київ, 1997 р.; Дніпропетровськ, 2002).

4. Лікування проведене приблизно 400 000 хворим в Україні.

5. Побічна дія (за даними Центру фармакологічного нагляду МОЗ України): зареєстрована у 2 випадках.

Рекомендації EULAR (Лісабон, 2003) і використання інгібіторів ЦОГ-2

Згідно з деякими рекомендаціями EULAR щодо лікування остеоартрозу колінного суглоба (<http://www.cambridge-medical.com/EULAR/contents/recommendations.htm>) застосовують:

1. Немедикаментозні методи.

2. Фармакотерапевтичне лікування:

• традиційні НПЗП;

• інгібітори ЦОГ-2;

• специфічні хондропротектори;

• кортикостероїди.

Застосовується як системне, так і локальне введення препаратів.

3. Ортопедичні методи лікування.

Рекомендовано робочою групою:

а) виважено й обгрунтовано підходити до внутрішньосуглобового застосування кортикостероїдів;

б) за наявності ризику розвитку або даних в анамнезі про ураження травного тракту, нирок та печінки з порушенням їх функції використовувати селективні інгібітори ЦОГ-2;

в) найбільш доцільним й ефективним є комбіноване використання різних методів лікування;

г) вважати необхідним підтримувати та сприяти впровадженню моніторингу під час порівняльного вивчення безпеки протиревматичних НПЗП (селективних та неселективних інгібіторів ЦОГ-2) в Україні з застосуванням фармакоепідеміологічних та фармакоекономічних методів, виходячи з критеріїв «ефективність/вартість», «користь/ризик», залучати до цих досліджень провідні наукові клінічні центри різних регіонів України;

д) зосередити увагу, насамперед, на таких НПЗП, як диклофенак натрію, ібупрофен, мелоксикам, німесулід, тощо.

Отже, використанню селективних інгібіторів ЦОГ-2, зокрема МОВАЛІСУ, надають перевагу за наявності або ризику розвитку загострення — захворювань травного тракту. Також необхідно надавати перевагу селективним інгібіторам ЦОГ-2 в лікуванні хворих з ураженнями нирок та печінки, печінки в поєднанні з артеріальною гіпертензією. Зосередити

увагу на питаннях індивідуального вибору НПЗП та відповідного дозового режиму. З цією метою активізувати інформаційну та методологічну діяльність щодо ефективного та безпечного застосування основних представників НПЗП, приділяючи особливу увагу різним формам післядипломної медичної освіти та висвітленню цих питань у періодичних медичних засобах інформації.

ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-2 В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛЕНИЯ И БОЛИ

Резюме. Освещены вопросы стратегии фармакотерапии воспаления и боли при наиболее значимых ревматических заболеваниях суставов (ревматоидный артрит, остеоартроз, болезнь Бехтерева) с учетом рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2003) и рабочей группы Ассоциации ревматологов Украины (2003). Приведены схемы лечения с учетом данных доказательной медицины, индивидуального подбора фармакотерапии и соответствующего дозового режима. Особое внимание уделено программам фармакотерапии с использованием препарата мелоксикам (МОВАЛИС, производства компании «Берингер Ингельхайм») — первого представителя группы селективных ингибиторов ЦОГ-2, появившегося на мировом фармацевтическом рынке.

Ключевые слова: воспаление, боль, ревматические заболевания суставов, лечение, ингибиторы ЦОГ-2, мелоксикам (МОВАЛИС).

COX-2 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF PAIN AND INFLAMMATION

Summary. The article is devoted to the questions of the pharmacotherapeutic strategy in the treatment of inflammation and pain due to the main rheumatic joint diseases (rheumatoid arthritis, osteoarthritis, ankylosing spondylitis) in view of the references (2003) of the European Antirheumatic League (EULAR) and the working group of Association of the rheumatologists of Ukraine (2003). There are provided the schemes of treatment, those take into consideration the data of evidence-based medicine, individual selection of a pharmacotherapy programs and appropriate dose regimen. The special attention is given to the programs of a pharmacotherapy using the preparation meloxicam (MOVALIS, the Boehringer Ingelheim company production) — the first representative of selective COX-2 inhibitors group, that submitted on the world pharmaceutical market.

Key words: inflammation, pain, rheumatic joint diseases, treatment, COX-2 inhibitors, meloxicam (MOVALIS).

Матеріали для публікації надані представництвом компанії «Берінгер Інгельхайм» в Україні.

Адреса представництва:

04080, Київ, вул. Юрківська, 28
Тел.: (044) 251-24-17, 251-24-19
Факс: (044) 251-24-20

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Деструкция суставов по данным рентгенографии у пациенток с ревматоидным артритом в менопаузе прочно связана с генерализованным ОП

Forsblad d'Elia H., Larsen A., Waltbrand E., Kvist G., Mellstrom D., Ohlsson S., Nordbord E., Carlsten H. (2003) Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 62: 617–623.

Цель: исследовать детерминанты деструкции суставов и сниженной минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у женщин в постменопаузе с активным ревматоидным артритом (РА), в лечении которых не использовали бисфосфонаты или которым не проводили заместительную гормональную терапию (ЗГТ), и определить общие маркеры эрозии и снижения МПКТ.

Методы. МПКТ измеряли двухфотонной рентгеновской абсорбциометрией, деструкцию костной ткани определяли рентгенологически с использованием метода Ларсена у 88 больных с РА. С помощью простого и многофакторного линейного регрессионного анализа оценивали связь между МПКТ и индексом Ларсена, демографическими и клиническими показателями, включая провоспа-

лительные цитокины, HLA-DR4-эпитопы и маркеры костного и хрящевого метаболизма.

Результаты. ОП по меньшей мере одной локализации обнаружен у 49 больных из 88. Снижение МПКТ и прогрессирование деструкции суставов в предплечье и шейке бедренной кости ассоциировалось с высоким индексом Ларсена, малой массой тела и пожилым возрастом ($R^2=0,381$, $p<0,001$ и $R^2=0,372$, $p<0,001$ соответственно); в бедренной кости — с малой массой тела, высоким индексом Ларсена и дозой парентеральных ГКС ($R^2=0,435$, $p<0,001$); в поясничном отделе позвоночника — с малой массой тела, снижением содержания матриксного олигомерного протеина и повышением содержания карбокситерминального пропептида коллагена I типа ($R^2=0,248$, $p<0,001$). Выявлена связь индекса Ларсена с большей длительностью болезни и повышением содержания С-реактивного белка (СРБ) ($R^2=0,545$, $p<0,001$).

Заключение. ОП часто обнаруживают у пациенток с РА в постменопаузе. Малая масса тела, высокий индекс Ларсена тесно связаны со снижением МПКТ. Повышение содержания СРБ и большая длительность болезни были детерминантами деструкции суставов у женщин с РА в постменопаузе. Результаты исследования свидетельствуют об общих механизмах локальной и генерализованной утраты костной ткани у больных РА.