

В.К. Казимирко
Л.М. Іваницька
І.А. Давидов

Київська медична академія
 післядипломної освіти

ПОРІВНЯЛЬНИЙ ВПЛИВ ДЕЯКИХ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ НА РОЗВИТОК ПОБІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Ключові слова: *МОВАЛІС, ревматоїдний артрит, нестероїдні протизапальні препарати, лікування, гастропатія.*

Резюме. *Висвітлено проблему тривалого лікування ревматоїдного артриту (РА) з застосуванням селективного і неселективного інгібіторів циклооксигенази та її ізоферментів (ЦОГ-2). Під час порівняльного дослідження неселективного інгібітора ЦОГ-2 диклофенаку та селективного інгібітора ЦОГ-2 МОВАЛІСУ встановлено більш високу безпеку останнього. Гастроудоденопатії при використанні МОВАЛІСУ виникають у 11,7% хворих на РА, при застосуванні диклофенаку — у 26,6%.*

ВСТУП

Завдяки своїй протизапальній та знеболювальній дії нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) займають надзвичайно важливе місце у лікуванні хворих на ревматичні запалення суглобів (Коваленко В.Н. і соавт., 1995; Дзяк Г.В., 1999).

Досить часто хворі, особливо на ревматоїдний артрит (РА), приймають НПЗП тривалий час — впродовж місяців та років, що спричинює низку побічних ефектів і в першу чергу з боку органів травлення. Тому актуальним залишається питання вибору безпечного і ефективного НПЗП, зокрема щодо стану слизової оболонки травного тракту, в разі тривалого застосування (Губанова Т.В., 1996; Гребенева Л.С., 1997; Agrawal N.M., Aziz K., 1998; Bianchi Porro G. et al., 1998; Dequeker J. et al., 1998).

Відомо, що селективні інгібітори циклооксигенази та її ізоферментів (ЦОГ-2) мають значні переваги у цьому відношенні, однак довготривале їх використання у хворих на РА вивчено недостатньо (Свинцицкий А.С., Хомченкова Н.И., Пузанова О.Г., 1998; Kaplan-Machlis B., Stoyk Klostermeyer B., 1999). Метою нашого дослідження було порівняльне дослідження впливу МОВАЛІСУ та диклофенаку на перебіг діагностованої раніше пептичної виразки та хронічного гастроудоденіту у хворих на РА при їх застосуванні до 12 міс.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами обстежено 66 хворих на РА. Усі обстежені були розподілені на 2 групи залежно від прийому препарату: хворі 1-ї групи (51 чоловік) приймали МОВАЛІС в дозі 15 мг/добу на фоні базисної терапії; 2-ї групи (15 чоловік) — диклофенак в дозі 150 мг/добу. Ці 2 групи були од-

норідні за тривалістю захворювання, активністю процесу, рентгенологічними стадіями.

У 1-й групі чоловіків було 7 (13,7%), жінок — 44 (86,2%). Розподіл хворих на РА 1-ї групи за віком наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Розподіл хворих на РА за віком

Вік (років)	Кількість хворих (n 51)	
	Абс. число	%
До 29	2	3,9
30–44	15	29,4
45–59	18	35,3
60 і старше	16	31,3

Як видно з табл. 1, більшість хворих — це люди працездатного віку, лише 31,3% — старше 60 років.

Розподіл хворих на РА 1-ї групи за давністю захворювання наведений у табл. 2.

Таблиця 2

Розподіл хворих на РА 1-ї групи за давністю захворювання

Кількість хворих	Давність захворювання, роки			
	до 1	1–5	6–10	понад 10
Абс. число	1	11	16	23
%	1,9	21,5	31,3	45,0

Як видно з табл. 3, за ступенем активності РА у 1-й групі найбільше хворих з II ступенем активності — 29 (56,8%), з I ступенем активності — 9 (17,6%), з III ступенем активності — 13 (25,4%). У більшості хворих була II рентгенологічна стадія захворювання (52,9%), I — у 7,8% хворих, III — у 39,2%.

Таблиця 3

Розподіл хворих на РА 1-ї групи за ступенем активності

Ступінь активності	Кількість хворих (n 51)	
	Абс. число	%
I	9	17,6
II	29	56,8
III	13	25,4

Розподіл хворих 1-ї групи за рентгенологічною стадією ілюструє табл. 4.

Таблиця 4

Розподіл хворих на РА 1-ї групи за рентгенологічною стадією

Рентгенологічна стадія	Кількість хворих (n 51)	
	Абс. число	%
I	4	7,8
II	27	52,9
III	20	39,2

Функціональну недостатність суглобів (ФНС) I ступеня встановлено у 6 (11,7%) хворих, II ступеня — у 30 (58,8%) хворих, III ступеня — у 15 (29,4%) хворих. Тобто у більшості хворих 1-ї групи спостерігалась ФНС II ступеня (табл. 5).

Таблиця 5

Розподіл хворих на РА 1-ї групи за ФНС

Ступінь ФНС	Кількість хворих (n 51)	
	Абс. число	%
I	6	11,7
II	30	58,8
III	15	29,4

Як видно з табл. 6, найбільш частими проявами у хворих на РА були наявність ревматоїдних вузликів і атрофія м'язів, зменшення маси тіла. Рідше в наших дослідженнях відзначали ліведо, енантему, дигітальний васкуліт, кератокон'юнктивіт. У багатьох хворих системні прояви поєднувались.

Таблиця 6

Частота системних проявів у хворих на РА

Системні прояви	Кількість хворих (n 13)	
	Абс. число	%
Ревматоїдні вузлики	10	76,9
Атрофія м'язів	10	76,9
Лихоманка	2	15,3
Лімфаденопатія	2	15,3
Спленомегалія	3	23,0
Гепатомегалія	3	23,0
Кератокон'юнктивіт	1	7,7
Нейропатія	5	38,4
Дигітальний васкуліт	3	23,0
Синдром Рейно	5	38,4
Сітчасте ліведо	4	30,8
Зменшення маси тіла	8	61,5

У 2-гу групу ввійшли 15 хворих, з них чоловіків — 3 (20%), жінок — 12 (80%). За віком хворі розподілились таким чином: 31–44 роки — 1 (6,7%), 45–59 років — 9 (60%), 60 і старше — 5 (33,3%).

Як видно з табл. 7, у переважній кількості хворих давність захворювання становила від 6 до 10 років та більше, пацієнтів з давністю захворювання до 1 року не було. Дані також свідчать, що РА розвивається здебільшого ($2/3$ випадків) у людей працездатного віку.

Таблиця 7

Розподіл хворих на РА 2-ї групи за давністю захворювання

Кількість хворих	Давність захворювання, роки			
	до 1	1-5	6-10	понад 10
Абс. число	—	3	5	7
%	—	20,0	33,3	46,6

Розподіл хворих за ступенем активності захворювання ілюструє табл. 8.

Дані табл. 8 свідчать, що в 2-й групі переважали хворі на РА з II ступенем активності, по 20% хворих були з I та III ступенем активності запального процесу. За рентгенологічною стадією хворі роз-

Таблиця 8

Розподіл хворих на РА 2-ї групи за ступенем активності захворювання

Кількість хворих	Ступінь активності		
	I	II	III
Абс. число	3	9	3
%	20	60	20

поділялися так: I стадія — 1 (6,7%), II стадія — 8 (53,3%), III стадія — 6 (40%). ФНС I ступеня встановлена у 2 (13,3%), II ступеня — у 8 (53,3%), III ступеня — у 5 (33,3%) хворих. Хворим цієї групи призначали лікування НПЗП диклофенаком в дозі 150 мг/добу.

За характером базисної терапії обидві групи були однорідними: як основний базисний препарат застосовували метотрексат в дозі 7,5 мг на тиждень. Його приймали 53 хворих: у 1-й групі — 41 (80,3%), у 2-й — 12 (80%) чоловік. Сульфазалазин у 1-й групі приймали 2 (3,9%), хлорохін — 5 (9,8%) чоловік, вобензим — 3 (5,8%) чоловіки. У 2-й групі ці препарати приймали відповідно по 1 пацієнту (6,6%). Таким чином був витриманий принцип однорідності за характером базисної терапії.

У цілому серед обстежених до початку лікування було 7 хворих на хронічний гастродуоденіт та 5 — з пептичною виразкою в анамнезі. Ці 12 хворих були рівномірно розподілені за групами: в 1-шу групу, в якій застосовували МОВАЛІС, — включено 3 (5,8%) хворих з пептичною виразкою у стадії ремісії та 5 (9,8%) хворих з гастродуоденітом на стадії ремісії. У 2-гу групу хворих (15 чоловік) ввійшли по 2 хворих (13,3%) з пептичною виразкою шлунка та по 2 (13,3%) хворих з хронічним гастродуоденітом у стадії ремісії.

Призначення НПЗП не поєднували з антисекреторними препаратами, лише при загостренні хронічної гастропатології застосовували H_2 -блокатор фамотидин у дозі 40 мг/добу та антациди. Хворим з хронічною патологією шлунка та дванадцятипалої кишки ендоскопію проводили до включення в дослідження та в динаміці.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Курс лікування тривав 12 міс на фоні базисної терапії.

У 1-й групі спостерігали такі побічні явища: у 3 (5,8%) хворих — підвищення артеріального тиску (АТ) до 180/100 мм рт. ст. (хворі, в яких супутньою патологією була гіпертонічна хвороба); у 1 (1,9%) — зниження рівня еритроцитів і гемоглобіну. Ще у 2 хворих (3,9%), в яких виникла побічна реакція у вигляді висипання, достроково припинили лікування. В цій групі спостерігали також вторинні гастропатії. Особливу увагу ми приділяли саме цим побічним ефектам. У ході дослідження на 6-му місяці прийому препарату у 1 (1,9%) хворого відзначено рецидив пептичної виразки шлунка, у 5 (9,8%) — загострення хронічного гастродуоденіту. Ця патологія проявилася болем в епігастральній ділянці, нудотою та блюванням. Вищеза-

значені гастропатії підтвердились фіброгастроскопічно. Таким чином, в цілому загострення запального процесу у шлунку та дванадцятипалій кишці у разі прийому МОВАЛІСУ спостерігалось у 6 хворих, тобто 11,7%.

У 1-й групі обстежених, які приймали МОВАЛІС, через 3 міс прийому препарату у 7 (13,7%) хворих нами виявлено, що МОВАЛІС неефективний (за суб'єктивною оцінкою пацієнтів). Цих хворих було виключено з клінічного дослідження і достроково припинили дослідження за протоколом артрологічного статусу. Замість хворих, яких виключили з клінічного дослідження, були введені інші згідно з встановленими критеріями.

У 2-й групі хворих, які приймали диклофенак в дозі 150 мг/добу, спостерігались побічні ефекти: у 2 (13,3%) хворих — підвищення АТ; у 1 (6,6%) — алергійна реакція у вигляді висипки; у 1 (6,6%) — підвищення рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ). На початку дослідження в цій групі було по 1 (6,6%) особі з пептичною виразкою шлунка в анамнезі та з хронічним гастродуоденітом на стадії ремісії. У ході дослідження після 3 міс прийому препарату у 4 (26,6%) хворих відзначили побічні ефекти з боку травного тракту: біль у шлунку та блювання. Зокрема у 1 досліджуваного виник рецидив виразки шлунка, у 1 — хронічного гастродуоденіту. У 2 хворих вперше було виявлено пептичну виразку шлунка. Діагнози підтвердили результати фіброгастроскопії. Хворі були проліковані з застосуванням Н₂-блокатора фамотидину 40 мг/добу та антацидів. Розвиток гастропатій у цій групі становив 26,6%. Цим хворим було рекомендовано надалі замість диклофенаку приймати НПЗП — МОВАЛІС.

Порівняльну оцінку побічних ефектів терапії НПЗП у хворих на РА різних груп ілюструє табл. 9.

Таблиця 9
Побічні ефекти терапії НПЗП у хворих на РА різних груп

Побічний ефект	1-ша група (n 51)	2-га група (n 15)
Підвищення АТ	3 (5,8%)	2 (13,3%)
Алергійні реакції	2 (3,9%)	1 (6,6%)
Підвищення рівнів АЛТ і АСТ	—	1 (6,6%)
Зменшення кількості еритроцитів та рівня гемоглобіну	1 (1,9%)	—
Гастропатії	6 (11,7%)	4 (26,6%)

Інших ускладнень, характерних для терапії НПЗП — розвиток або посилення серцевої недостатності, зниження фільтраційної здатності нирок, — у цих групах хворих не спостерігалось.

При лікуванні ерозивно-виразкового процесу в шлунку ми використовували фамотидин відповідно до розробленої на кафедрі терапії та ревматології Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика методики (Коваленко В.М. і соавт., 1996; Казимирко В.Н., Ливинська О.Г., 1997): перші 5 діб препарат вводили внутрішньовенно по 20 мг струминно кожні 12 год. Починаючи з 6-ї доби пацієнти прийма-

ли препарат перорально в такій самій дозі 2 рази на добу. Ефективність такої терапії визначали за допомогою внутрішньошлункової рН-метрії: прийом фамотидину за такою методикою супроводжувався підтриманням рН на рівні 3–4 протягом 18–20 год на добу. При застосуванні такої методики ерозії шлунка загоювались через 7–12 днів, виразки — в середньому через 3 тиж. Після констатації ліквідації ерозивно-виразкового процесу в шлунку препарат застосовували у підтримувальній дозі — 20 мг на ніч. У такій дозі препарат в подальшому хворі приймали постійно.

ВИСНОВКИ

НПЗП-асоційовані гастропатії, (загострення хронічного гастродуоденіту, пептичної виразки) у разі прийому диклофенаку виникають уже через 3 міс його використання. При застосуванні МОВАЛІСУ вони виникають значно пізніше — через 6 міс, при цьому спостерігається тільки загострення процесу в шлунку. Процент ускладнень у цьому разі нижчий. Отримані результати свідчать, що за необхідності тривалого використання НПЗП у хворих на РА потрібно віддавати перевагу МОВАЛІСУ.

ЛІТЕРАТУРА

Гребенева Л.С., Насонова С.В., Цветкова Л.И. (1997) Побочные эффекты лечения нестероидными противовоспалительными препаратами и пути их коррекции. Клини. медицина, 5: 42–45.

Губанова Г.В. (1996) НПВС-гастропатия у больных ревматоидным артритом. Клинико-эндоскоп., функцион. и морфол. критерии: Автореф. ... канд. мед наук, Саратов, 19 с.

Дзяк Г.В. (1999) Нестероидные противовоспалительные препараты. Морион, Киев, 111 с.

Коваленко В.Н., Клубова А.Ф., Иванов В.В. (1995) Эффективность длительного применения поддерживающих доз флугалина у больных ревматоидным артритом. Укр. кардіол. журн., 5: 84.

Коваленко В.Н., Шуба Н.М., Казимирко В.К., Ливинская О.Г. (1996) Опыт применения кваматела (фамотидина) с целью предупреждения обострения язвенной болезни у больных ревматоидным артритом. Сучасне лікування ревматичних захворювань. Тези доп. наук.-практ. конф. ревматологів України, Донецьк, с. 32.

Казимирко В.К., Ливинська О.Г. (1997) Результати пошуку ефективної методики застосування квамателу (фамотидину) при лікуванні гастродуоденіту та виразкової хвороби у ревматологічних хворих. II національний конгрес ревматологів України. Матеріали наук. праць конгресу, Київ, 16–19 вересня 1997 р., с. 69.

Свинцицкий А.С., Хомченкова Н.И., Пузанова О.Г. (1998) О клинической эффективности и безопасности применения мовалиса при остеоартрозе. Фармакол. вісн. листопад–грудень, с. 22–28.

Agrawal N.M., Aziz K. (1998) Prevention of gastrointestinal complications associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. J. Rheumatol., 51(Suppl.): 17–20.

Kaplan-Machlis B., Storky Klostermeyer B. (1999) The Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Effectiveness. The Annals of Pharmacotherapy. September, Vol. 33, p. 979–988.

Bianchi Porro G., Lazzaroni M., Petrillo M., Ardizzone S., Manzionna G. (1998) Peptic ulcer therapy with cimetidine versus tripotassium dicitrate bismuthate in rheumatoid arthritis patients undergoing chronic NSAID treatment. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 12(4): 343–347.

Dequeker J., Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K., Alegre C., Baumelou E. (1998) Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 37(9): 946-951.

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ
РАЗНЫХ НЕСТЕРОИДНЫХ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ПРЕПАРАТОВ НА РАЗВИТИЕ
ПОБОЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ
АРТРИТОМ**

**В.К. Казимирко, Л.Н. Иваницкая,
И.А. Давыдов**

Резюме. Освещена проблема длительного лечения ревматоидного артрита (РА) с применением селективного и неселективного ингибиторов циклооксигеназы и ее изоферментов (ЦОГ-2). Во время сравнительного исследования неселективного ингибитора ЦОГ-2 диклофенака и селективного ингибитора ЦОГ-2 МОВАЛИСА установлена более высокая безопасность последнего. Гастродуоденопатии при использовании МОВАЛИСА возникают у 11,7% больных с РА, при использовании диклофенака — у 26,6%.

Ключевые слова: МОВАЛИС, ревматоидный артрит, нестероидные противовоспалительные препараты, лечение, гастропатия.

**COMPARATIVE INFLUENCE SOME
OF NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY
DRUGS ON THE DEVELOPMENT
OF SIDE EFFECTS IN THE PATIENTS
WITH RHEUMATOID ARTHRITIS**

**V.K. Kazymyrko, L.M. Ivanyts'ka,
I.A. Davydov**

Summary. The article is devoted to the problem of treatment of patients with rheumatoid arthritis for a long period with selective COX-2 and non-selective COX-2 inhibitors.

In comparative analysis of 12-month study of selective COX-2 inhibitor meloxicam with non-selective COX-2 inhibitor diclofenac it has been shown that MOVALIS is safer.

MOVALIS causes gastroduodenopathy in 11.7% of patients with rheumatoid arthritis 3 months lately. Diclofenac causes the mentioned side effects in 26.6%. In the first place MOVALIS is indicated for patients with risk factors of gastrointestinal erosion ulcers.

Key words: MOVALIS, rheumatoid arthritis, non-steroidal antiinflammatory drugs, treatment, gastropathy.

Адреса для листування:

Иваницька Лілія Миколаївна
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
Київська медична академія післядипломної
освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України,
кафедра терапії і ревматології

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

**Лимфомы, осложняющие течение синдрома
Шегрена, и гепатит С, возможно, имеют
сходный патогенез: хроническую стимуляцию
В-клеток ревматоидного фактора**

Mariette X. (2001) *Lymphomas complicating Sjogren's syndrome and hepatitis C virus infection may share a common pathogenesis: chronic stimulation of rheumatoid factor B cells. Ann. Rheum. Dis.*, 60(11): 1007-1010.

В-клеточная неходжкинская лимфома является осложнением синдрома Шегрена (СШ) и в некоторых странах ее также рассматривают как осложнение хронического гепатита С (ХГС). Лимфомы, сопутствующие этим заболеваниям, имеют определенные особенности: низкую дифференцировку, гистологический тип маргинальной (краевой) зоны, частую локализацию в слизистых оболочках, возможность трансформации в гиганто-В-клеточную лимфому, ассоциацию с асимптоматическими криоглобулинемиями, отсутствие вирусов внутри клеток лимфомы, локализацию лимфом у пациентов с ХГС в органах, в которых происходит активный вирусный инфекционный процесс, а у больных с СШ — в тактовых с активным аутоиммунным процессом.

Предполагается, что при СШ и ХГС первичной в лимфомагенезе является хроническая стимуля-

ция поликлональных В-клеток, секретирующих ревматоидный фактор (РФ) в зоне патологического процесса. В дальнейшем эти РФ В-клетки могут трансформироваться в моноклональные и диссеминировать в другие органы. Взаимодействие секретированного РФ с поликлональными IgG может обусловить криопреципитацию. Впоследствии развиваются хромосомные нарушения (например, трисомия 3 или транслокация bcl-2), придающие этим клеткам характерные свойства низкодифференцированной В-клеточной лимфомы. Последний этап (например, мутация p53) заключается в трансформации низкодифференцированной В-клеточной лимфомы в высокодифференцированную гиганто-В-клеточную лимфому. Установлено, что данные лимфомные В-клетки имеют свойства РФ, что подтверждает гипотезу об аутоантигеносредованном росте этих лимфом.

В превентивном лечении лимфопрлиферативных процессов на фоне СШ важным является снижение гиперпродукции аутореактивных В-клеток при наличии таковых. Это может быть достигнуто применением иммуносупрессантов (к примеру, метотрексата или антагонистов фактора некроза опухоли α), что также оказывает положительное влияние на течение других лимфопрлиферативных процессов.