

Г.В. Дзяк

Т.А. Симонова

М.Г. Гетман

Е.А. Боброва

Днепропетровская
государственная
медицинская академия

ПРИМЕНЕНИЕ НИМЕСИЛА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ОСТЕОАРТРОЗОМ

Ключевые слова:

ревматоидный артрит,
остеоартроз, лечение,
селективные ингибиторы
ЦОГ-2, НИМЕСИЛ.

Резюме. Изучена эффективность и безопасность применения селективного ингибитора циклооксигеназы и ее изоферментов (ЦОГ-2) НИМЕСИЛА (производства «Berlin Chemie», Германия) в лечении 18 больных ревматоидным артритом и 12 больных остеоартрозом. Для оценки эффективности лечения были использованы клинические и лабораторные показатели: длительность утренней скованности, суставной, воспалительный и болевой индексы, функциональный тест Ли, объем движения в суставах, оценка боли по 10-сантиметровой шкале, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, белковые фракции. Установлены противовоспалительный и анальгезирующий эффекты, улучшение функционального состояния опорно-двигательного аппарата у 83,3% пациента. Побочный эффект (гастралгия) зарегистрирован у 1 больной.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее важных медико-социальных проблем современной медицины является терапия ревматических заболеваний суставов, среди которых наиболее часто встречаются остеоартроз (ОА) и ревматоидный артрит (РА). Значимость этой проблемы обусловлена тенденцией к росту заболеваемости, хроническим течением заболевания, ведущим к потере трудоспособности и инвалидизации. Распространенность РА в Украине составляет 284,23 на 100 тыс. взрослого населения, а ОА — 6400 на 100 тыс. взрослого населения. Эти заболевания имеют прогрессирующее течение, что приводит к инвалидизации 50% больных РА с 5-летним анамнезом и в 11,5% случаев у больных ОА.

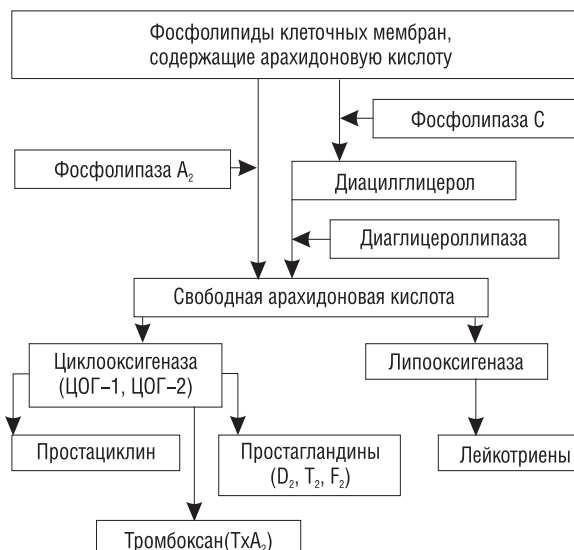
Лечение пациентов с РА и ОА является актуальной проблемой современной ревматологии. Наряду с базисной терапией этих заболеваний, в клинической практике широко применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), оказывающие выраженное противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие (Rabaseda X., 1996; Vane J.R., Botting R.M., 1996).

Упорное хроническое течение ревматических заболеваний суставов требует длительного, а иногда и непрерывного применения этих препаратов, что сопряжено с высоким риском возникновения побочных эффектов. Наибольшее значение имеют повреждение слизистой оболочки пищеварительного тракта (Бунчук Н.В., 1994). Факторами риска развития побочных эффектов при лечении НПВП являются: наличие

патологии пищеварительного тракта в анамнезе, прием высоких доз НПВП, одновременное использование других НПВП и глюкокортикоидов, длительное применение НПВП, терапия антикоагулянтами и антиагрегантами (Дзяк Г.В. и соавт., 1999). Особенно высок риск развития побочных эффектов у лиц пожилого и старческого возраста, которые составляют основной контингент больных ОА.

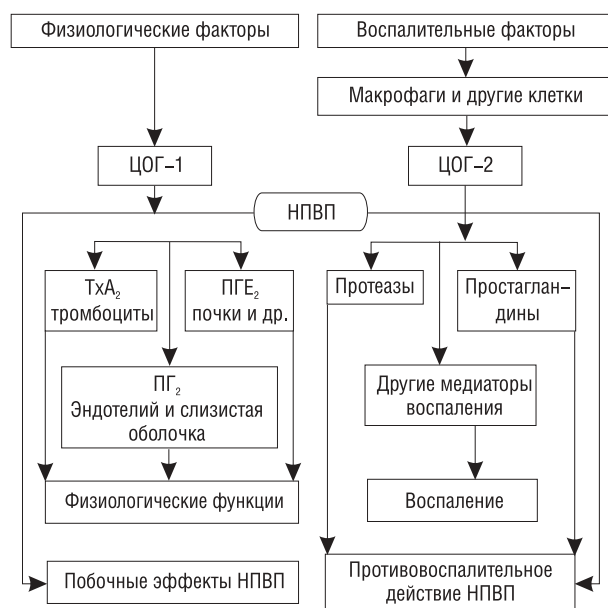
Противовоспалительный эффект НПВП обусловлен в первую очередь подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) и ее изоферментов — ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты (схема 1) — предшественника простагландинов (ПГ) (Коваленко В.Н., 1999).

Схема 1. Метаболизм арахидоновой кислоты



Установлено, що в організмі одночасно існує дві ізоформи ЦОГ: ЦОГ-1 і ЦОГ-2, які інгібуються НПВП (Vane J., 1995) (схема 2). ЦОГ-1 (конститутивна) контролює виробку ПГ, які забезпечують нормальну функціональну активність кліток, зокрема синтез TxA_2 тромбоцитами, простагліцину ендотеліальними клітками і клітками слизової оболонки шлунка, PGE_2 і простагліцину нирками і др. ЦОГ-2 також є природним (конститутивним) ізоферментом, експресується в центральній нервовій системі і спинному мозку, але її експресія різко підвищується при розвитку запального процесу. Такі медиатори запалення, як інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин, збільшують експресію ЦОГ-2 в активованих синовіальних клітках, хондроцитах, макрофагах, ендотеліальних клітках і др., що призводить до синтезу ПГ, посилюючи запалення, лихоманку, клітинну проліферацію і деструкцію.

Схема 2. Схема регуляції метаболізму ПГ і ефекти НПВП в залежності від інгібування ними ЦОГ-1 або ЦОГ-2



НПВП представляють собою групу фармакологічно різноманітних препаратів (табл. 1).

Таблиця 1
Класифікація НПВП в залежності від їх здатності вибірково блокувати активність ЦОГ-1 або ЦОГ-2 в модифікації J. Frolich (1997)

А. Селективні інгібітори ЦОГ-1	
Низькі дози ацетилсаліцилової кислоти*	
Б. Неселективні інгібітори ЦОГ-1 і ЦОГ-2	
Більшість НПВП	
В. Селективні інгібітори ЦОГ-2	
Мелоксикам*	Намубетон*
Етодолак*	Нимесулід*
Г. Високоселективні інгібітори ЦОГ-2	
Целекоксиб*	L-745337*
Флосулід*	NS-398*
МК-966*	Ди-697*

*Результати, що стосуються селективності цих НПВП по відношенню до ЦОГ-2, суперечливі і залежать від дози препарату.

Особливий інтерес серед них представляють селективні інгібітори ЦОГ-2, так як протипалительне, анальгетичне і жаропонижувальне діяння НПВП пов'язано з їх здатністю інгібувати ЦОГ-2, в той час як найбільш часто зустрічаються побічні ефекти (пораження травного тракту, нирок, порушення агрегації тромбоцитів) — з придушенням активності ЦОГ-1. Це визначило необхідність створення нового класу НПВП — так званих селективних інгібіторів ЦОГ-2. Використання препаратів цієї групи дозволяє підвищити безпеку протипалительної і анальгетичної терапії.

До групи селективних інгібіторів ЦОГ-2 належить нимесулід, який є похідним сульфонаміду (4-нітро-2-феноксиметаносульфонанілід). Вважають, що саме наявність метилсульфонових груп визначає селективність нимесуліду і аналогічних препаратів по відношенню до ЦОГ-2. Крім того, встановлено, що нимесулід має широкий спектр ефектів. В першу чергу запобігає апоптозу хондроцитів, пригнічує синтез супероксидних радикалів, що особливо важливо при лікуванні болючих ОА. В нашому дослідженні була використана нова лікарська форма випуску нимесуліду в вигляді грануляту — препарат НИМЕСИЛ (виробництва «Berlin Chemie», Німеччина). Легкорозчинні гранули забезпечують швидке виникнення ефекту і високий рівень концентрації активного речовини в сироватці крові порівняно з таблетованими формами.

Мета дослідження — вивчення ефективності і безпеки застосування НИМЕСИЛА в комплексному лікуванні болючих РА і ОА.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В дослідження включено 18 пацієнтів РА і 22 болючих ОА. Верифікація діагнозу проводилася відповідно до критеріїв Американської ревматологічної асоціації (1990 г.). В склад групи болючих РА входили 14 жінок і 4 чоловіки, їх середній вік становив $51,7 \pm 4,7$ років, тривалість захворювання — $4,8 \pm 1,2$ років. Серопозитивний варіант РА був у 10 болючих, серонегативний — у 8, II ступінь активності у 15 пацієнтів, III — у 3 болючих, II рентгенологічна стадія — у 14 і III — у 4 болючих. В якості базисної терапії болючі отримували метотрексат в дозі 7,5 мг в тиждень і хлорохин в дозі 0,25 г в добу.

В групу болючих ОА включили 19 жінок і 3 чоловіки з обов'язковим ураженням колінних суглобів. Середній вік становив $62,3 \pm 4,8$ років, тривалість захворювання — $5,3 \pm 4,3$ років; II рентгенологічна стадія — у 10 і III — у 2 пацієнтів. Всі болючі ОА відзначали болючий синдром різної ступеня ураженості, що супроводжувалося явленнями синовіта.

Критериями исключения из исследования были:

- 1) повышенная чувствительность к НПВП;
- 2) пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки;
- 3) нарушение функции печени (повышение активности аспартатаминотрансферазы более чем в 2 раза выше верхней границы нормы);
- 4) нарушение функции почек;
- 5) сопутствующая терапия другими НПВП;
- 6) сопутствующая терапия антикоагулянтами;
- 7) период беременности и кормления грудью.

Критериями эффективности лечения у больных РА служили: длительность утренней скованности, суставной, воспалительный и болевой индексы, функциональный тест Ли, оценка выраженности боли по 10-сантиметровой визуальной шкале.

Критериями эффективности лечения у больных ОА были: болевой индекс, индекс Лекена для гонартроза, объем движения в суставах, определяемый с помощью гониометра по методу нейтрального нуля, оценка выраженности боли по 10-сантиметровой шкале. Активность воспалительного процесса также оценивалась на основании данных лабораторных исследований: скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок, белковые фракции. Для контроля возможного токсического влияния препарата на печень и почки определяли активность аминотрансфераз, уровни мочевины и креатинина, проводили общий анализ мочи.

Клинико-лабораторные исследования проводились перед началом лечения и по завершении 14-дневного лечения НИМЕСИЛОМ, который назначался больным в дозе 100 мг 2 раза в сутки. Оценка эффективности лечения проводилась врачом и пациентом по 4-балльной шкале: 0 — нет эффекта, 1 — незначительный эффект, 2 — умеренный эффект, 3 — выраженный эффект.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая эффективность лечения НИМЕСИЛОМ больных РА со II степенью активности процесса представлена в табл. 2.

воспалительном действии НИМЕСИЛА. Так, длительность утренней скованности уменьшилась значительно у 4 (26,6%) больных, у 8 (53,3%) пациентов отмечено незначительное снижение этого показателя, у 3 (20,1%) длительность утренней скованности осталась без изменений. Зарегистрировано снижение болевого индекса у 9 (60%) больных, воспалительного индекса у 10 (66%). Положительная динамика функционального теста Ли отмечена у 11 (73,3%) пациентов, у 4 (26,6%) больных показатель функционального теста Ли остался на прежнем уровне. Показатель оценки выраженности боли снизился на 6 баллов у 4 (26,6%) больных, у 8 (53,3%) пациентов — на 2–3 балла. Нормализация СОЭ, С-реактивного белка, белковых фракций зафиксирована у 2 (13,3%) больных, у 6 (40%) пациентов отмечена тенденция к нормализации этих показателей, у 7 (46,6%) наблюдавшихся существенной динамики не выявлено.

В группе больных с III степенью активности РА в течение 3–5-дневного приема НИМЕСИЛА существенных изменений болевого и воспалительного синдромов не наблюдалось, что потребовало изменения тактики лечения.

Данные динамики клинических показателей в группе больных ОА представлены в табл. 3. Отмечена положительная динамика индекса Лекена — снижение среднего показателя с $17,8 \pm 1,4$ до $11,2 \pm 1,5$. Следует отметить, что снижение индекса Лекена зарегистрировано у 19 (86,3%) пациентов. Объем движения в коленном суставе в норме составляет $130-150^\circ$. В группе больных ОА этот показатель до лечения составлял $122,3 \pm 7,8^\circ$, после лечения — $129,2 \pm 5,2^\circ$, что указывает на положительную динамику. Объем движения в коленных суставах увеличился у 17 (77,3%) больных. Положительная динамика выраженности боли по 10-сантиметровой шкале отмечена у 19 (86,3%) больных при снижении среднего значения этого показателя с $6,5 \pm 1,8$ до $2,8 \pm 1,4$. Значение болевого индекса снизилось также у 19 (86,3%) больных, при снижении среднего значения с $2,3 \pm 0,6$ до $0,7 \pm 0,5$.

Таблица 2
Динамика клинических показателей под влиянием лечения у больных РА (II степень активности, n=15)

Показатель	До лечения	После лечения
Длительность утренней скованности, мин	$95,84 \pm 19,44$	$49,08 \pm 18,6$
Суставной индекс	$26,9 \pm 1,6$	$14,3 \pm 1,2^*$
Болевой индекс	$28,5 \pm 1,8$	$17,1 \pm 1,3^*$
Воспалительный индекс	$17,5 \pm 1,1$	$10,1 \pm 1,8^*$
Функциональный тест Ли	$17,8 \pm 0,6$	$12,6 \pm 0,8^*$
Оценка выраженности боли по 10-сантиметровой визуальной шкале	$8,7 \pm 0,2$	$5,2 \pm 0,6^*$

* Статистически достоверное различие показателей.

Анализ результатов лечения свидетельствует о выраженном обезболивающем и противо-

Таблица 3
Динамика клинических показателей под влиянием лечения у больных ОА (n=22)

Показатель	До лечения	После лечения
Индекс Лекена	$17,8 \pm 1,4$	$11,2 \pm 1,5^*$
Объем движения в коленных суставах (сгибание), градус	$122,3 \pm 7,8$	$129,2 \pm 5,2$
Выраженность боли по 10-сантиметровой визуальной шкале	$6,5 \pm 1,8$	$2,8 \pm 1,4^*$
Болевой индекс	$2,3 \pm 0,6$	$0,7 \pm 0,5^*$

* Статистически достоверное различие показателей.

В период лечения препаратом НИМЕСИЛ зарегистрировано 2 случая появления болевого синдрома в эпигастральной области, который купировался в результате приема антацидов и блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов. Отмена препарата не потребовалась.

Анализ полученных результатов показал, что положительный эффект лечения НИМЕСИЛОМ отмечен у 12 (66,6%) больных со II–III стадией активности РА и у 19 (86,3%) больных ОА. Следует отметить, что выраженный положительный эффект зарегистрирован у 3 (16,6%) больных РА и у 7 (32%) больных ОА, умеренный эффект — соответственно у 6 (33,3%) и 8 (36,4%) пациентов, незначительный — у 3 (16,6%) и 4 (18,2%) больных.

Детальное изучение полученных результатов дает основание говорить о высокой эффективности НИМЕСИЛА у пациентов, с умеренной степенью активности РА. Положительный эффект зарегистрирован у 12 больных, что составляет 80% лиц, включенных в группу наблюдения.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенное лечение больных РА и ОА НИМЕСИЛОМ и анализ полученных результатов подтверждают высокую эффективность и хорошую переносимость препарата. В результате проведенного лечения отмечен положительный эффект, выражающийся противовоспалительным и анальгезирующим действием препарата. Применение НИМЕСИЛА в лечении больных РА и ОА приводит к уменьшению выраженности болевого синдрома, улучшению функционального состояния опорно-двигательного аппарата. Следует отметить более выраженный обезболивающий и противовоспалительный эффекты препарата у больных ОА с умеренно выраженными явлениями синовита. Полученные результаты свидетельствуют не только о высокой эффективности НИМЕСИЛА, но и о хорошей переносимости, что является основанием для широкого применения НИМЕСИЛА в ревматологической практике в качестве селективного ингибитора ЦОГ-2.

ЛИТЕРАТУРА

- Бунчук Н.В.** (1994) Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении ревматоидного артрита. *Клин. фармакотерапия*, 3: 42–45.
- Дзяк Г.В., Викторов А.П., Гришина Е.И.** (1999) Нестероидные противовоспалительные препараты. *МОРИОН*, Киев, 111 с.
- Коваленко В.Н.** (1999) Принципы фармакотерапии ревматоидного артрита. *Журн. практ. лікаря*, 1: 44–46.
- Frolich J.C.** (1997) A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymes. *Trends Pharmacol. Sci.*, 18(1): 30–34.
- Rabaseda X.** (1996) Nimesulide aselective cyclooxygenase-2 inhibitor antiinflammatory drug. *Drugs Today*, 32(Suppl. D): 3–7.
- Vane J.R.** (1995) NSAIDs, Cox-2 inhibitors, and the gut. *Lancet*, 346(8982): 1105–1106.
- Vane J.R., Botting R.M.** (1996) Introduction: mechanism of action of inflammatory drugs. In: *Proceedings of satellite symposium of EULAR 96, October 9th 1996. Madrid*, p. 3–5.

ЗАСТОСУВАННЯ НИМЕСИЛУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ І ОСТЕОАРТРОЗ

**Г.В. Дзяк, Т.А. Симонова,
М.Г. Гетьман, О.А. Боброва**

Резюме. Вивчено ефективність та безпеку застосування селективного інгібітора ЦОГ-2 НИМЕСИЛУ (виробництва «Berlin Chemie», Німеччина) в лікуванні 18 хворих на ревматоїдний артрит та 12 хворих на остеоартроз. Для оцінки ефективності лікування були використані клінічні та лабораторні показники: тривалість ранкової скутості, суглобовий, запальний та больовий індекси, функціональний тест Лі, обсяг рухів у суглобах, оцінка болю за 10-сантиметровою шкалою, швидкість осідання еритроцитів, С-реактивний білок, білкові фракції. Встановлені протизапальний та анальгезуючий ефекти, поліпшення функціонального стану опорно-рухового апарату у 83,3% пацієнта. Побічний ефект (гастралгія) зареєстрований у 1 хворої.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, остеоартроз, лікування, селективні інгібітори ЦОГ-2, НИМЕСИЛ.

USE OF NIMESIL IN THE TREATMENT AT THE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND OSTEOARTHRITIS

**G.V. Dzyak, T.A. Simonova,
M.G. Getman, E.A. Bobrova**

Summary. Effects and safety inhibitor COX-2 NIMESIL producing by «Berlin Chemie» (Germany) was studied in the treatment at 18 patients with rheumatoid arthritis and 12 patients with osteoarthritis. Next clinical and laboratory markers was used to evaluate of effects from therapy: duration of the morning fetter, joint, inflammatory and pain indexes, functional test Lee, volume of motions in the joints, evaluate of the pain by 10-sm's scale, SSE, CRP, protein fractions. We're determined anti-inflammatory and analgesics effects, improvement of functional condition of support-motional apparatus at 83.3% patients. Side effect (gastralgia) was registered at 1 patient.

Key words: rheumatoid arthritis, osteoarthritis, treatment, selective inhibitors COX-2, NIMESIL.

Адрес для переписки:

Симонова Татьяна Анатольевна
49044, Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9
Днепропетровская государственная медицинская академия, кафедра госпитальной терапии № 2