

**Клиническая эффективность и безопасность препарата
«Диклобрю» в лечении суставного синдрома у пациентов в
ревматологической практике**

А.В.Курята¹, Т.К.Лысунец², Е.К.Саусь², Е.В.Белозерова¹

¹ Днепропетровская государственная медицинская академия

² Днепропетровская областная больница И.И. Мечникова

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) обладают уникальной противовоспалительной, анальгетической, жаропонижающей активностью, благодаря чему относятся к одним из наиболее широко применяемых в медицине и незаменимых лекарственных средств [1,9]. По данным ВОЗ около 20% населения планеты регулярно принимают НПВС [1]. Они составляют около 5 % всех назначаемых врачами лекарственных средств. К примеру в США ежегодно выписывается более ста миллионов рецептов НПВС. Считается, что основное количество больных, потребляющих НПВС, составляют пациенты с ревматическими заболеваниями достижение анальгетического и противовоспалительного эффектов у которых является одной из главных терапевтических целей [6].

Особое место в группе НПВС занимает диклофенак, который по сути стал «золотым стандартом» лечения ревматических заболеваний. По данным многочисленных экспериментальных и клинических исследований по анальгетической активности диклофенак превосходит пироксикам, индометацин, напроксен, ибупрофен, фенилбутазон [11]. По противовоспалительной активности диклофенак уступает лишь индометацину, хотя приоритетность индометацина нивелируется высокой частотой побочных реакций [1,13]. Одной

из фармакокинетических особенностей диклофенака является способность накапливаться в синовиальной жидкости и хрящевой ткани в большей степени, чем в крови, не влияя на биосинтез гликоз-аминогликанов в суставном хряще [4]. В исследовании *in vivo* обнаружено, что диклофенак в терапевтических концентрациях не подавляет, а стимулирует хондроциты суставного хряща [10].

Ранее значимым преимуществом пироксикама и некоторых других долгоживущих НПВС (напроксен, фенилбутазон) считали длительность действия, что позволяло больным принимать эти препараты 1-2 раза в день. С появлением ретардных форм диклофенака это преимущество перестало быть значимым [5].

Появление селективных ингибиторов ЦОГ-2 в значительной степени не повлияло на лидирующее положение диклофенака. Около 42% больных с ревматоидным артритом отдают ему предпочтение, что в 2,8-8,4 раза выше по сравнению с другими НПВС [5]. Это связано с относительной безопасностью препарата.

По результатам определения соотношения ингибирования ЦОГ 1 / ЦОГ 2 при условиях максимально приближающихся к таковым в организме человека в норме установлено, что величина этого соотношения для диклофенака является наименьшей среди всех неселективных НПВС [14]. В отношении селективных ингибиторов ЦОГ – 2, в частности мелоксикама, опыт использования дозы 7,5 мг/сут позволяет предположить меньшую гастроинтестинальную токсичность, но при более эффективной дозе 15 мг/сут, она мало отличается от стандартных НПВС [12]. В отношении угрозы потенцирования НПВС – индуцированных гастропатий, в том числе кровотечений, по безопасности диклофенак среди неселективных ингибиторов ЦОГ уступает лишь ибупрофену, значительно превосходя его по анальгетическому и противовоспалительному эффектам [13, 4,1], что и обуславливает популярность препарата.

У пациентов с артритами боль – основной признак болезни, а ее преодоление – главное направление всей последующей жизни [3]. Артритическая боль со стороны больных характеризуется как всепроникающее и постоянное проявление болезни, усиливающееся при любом движении, способствующее постоянному чувству раздражения и социальной отстранённости [8]. Диклофенак, как и другие НПВС, в различных его фармакологических формах оказывает патогенетическое действие, снижая активность ЦОГ-2 и таким образом подавляет стимуляцию ноцицепторов, а также центральные механизмы боли [7].

Удобство использования диклофенака связано с наличием всех возможных лекарственных форм: таблетки, таблетки – ретард, инъекции, свечи, что позволяет по потребности их сочетать или заменить.

Цель настоящего исследования оценить эффективность использования сочетания таблетированной и инъекционной формы диклофенака натриевой соли, Диклобрю (Бельгия) для лечения суставного синдрома, обусловленного ревматологическими заболеваниями.

Материалы и методы

Обследовано 15 больных, находившихся на стационарном лечении в областном ревматологическом отделении Днепропетровской областной больницы им. И.И. Мечникова. Средний возраст пациентов составлял $38,5 \pm 2,5$ лет (от 18 до 52 лет), мужчин – 9, женщин – 6. У всех больных на момент поступления в клиническом проявлении заболевания четко манифестировался суставной синдром с болевой реакцией в значительной степени выраженности (по шкале ВАШ > 6 см [2] – 9 пациентов (60,0 %) и умеренной (ВАШ $> 4-6$ см) – 6 больных (40,0 %), т.е. ситуация, когда в рутинной клинической практике прибегают к инъекционным и таблетированным формам НПВП.

Причиной развития суставного синдрома у 5 пациентов являлся реактивный артрит, у 3 – анкилозирующий спондилоартрит, 3 – ревматоидный артрит, 3 – остеоартроз коленных суставов с синовитом и 1 – подагра.

Длительность заболевания составляла от 1 до 6 лет, степень активности воспалительного процесса оценивалась как II, III. Диагноз верифицировался после комплексного клинического, инструментального, лабораторного обследования на основании критериев [2]. До включения в исследование пациенты на протяжении 2-3 суток не применяли НПВС.

Для лечения манифестного артрита использовали диклофенак натрия (препарат "Диклобрю", фирма "Grupharmexport", Бельгия) в двух лекарственных формах: в таблетках по 100 мг с медленным высвобождением активного вещества и в растворе (ампулы, содержащие 75 мг препарата). Суточная доза диклобрю составила 100-175 мг. Учитывая интенсивность выраженности болевого синдрома в суставах и активность воспалительного процесса всем больным начинали лечение с комбинированного использования лекарственных форм диклобрю с интервалом в 12 часов: утром диклобрю 100 мг и вечером 75 мг внутримышечно. Таблетированную форму пациенты принимали после еды. Инъекционную форму использовали в течение 3-5 суток и отменяли по мере улучшения состояния пациента, а таблетированную (диклобрю 100 мг/сутки) больные применяли на протяжении всего срока наблюдения – 14 суток. В случае отсутствия эффекта была предусмотрена отмена препарата и использование другого НПВС или глюкокортикоидов. Дозировки ранее назначенных в терапию базисных средств (не менее чем за 1 месяц до наблюдения) не коррегировались (глюкокортикоиды, метотрексат, сульфосалазин). В исследование не включали больных с язвенными поражениями ЖКТ, недостаточностью кровообращения, хронической почечной недостаточностью, бронхиальной астмой.

В начале и конце наблюдения, а также на 1, 2 и 5 сутки лечения оценивали динамику болевого синдрома в покое и при физической нагрузке со стороны пациента на основании визуально – аналоговой шкалы (ВАШ). В исходном состоянии и через 14 суток определяли длительность утренней

скованности, индекс Лекена, динамику уменьшения отечности манифестного сустава; уровень гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, СОЭ, по стандартным методикам: С – реактивного протеина, активности аминотрансфераз, билирубина, мочевины; исследовали общий анализ мочи. Терапию считали эффективной при уменьшении проявлений боли на одну ступень, а также по снижению уровня клинико-лабораторных показателей воспаления. Статистическая обработка проводилась с применением t – критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Использование Диклобрю к концу наблюдения обуславливало уменьшение интенсивности боли и воспаления в суставах у 14 пациентов (93,3 %). В исходном состоянии в покое интенсивные болевые ощущения зарегистрированы у 2 пациентов (13,3 %), умеренные – у 13 (86,7 %), при движении, соответственно, у 6 больных (40,0 %) и 9 (60,0 %). Купирования боли в покое удалось достичь у 13 больных (86,7 %), при движении у 7 (46,7 %), только у 1 пациента с РА при движении сохранялись болевые ощущения выраженной интенсивности. Боль умеренной степени интенсивности при движении к концу наблюдения определялась у 3 (23,1 %) пациентов, и незначительной выраженности (менее 3 баллов) в покое у 2 (13,3 %). Зарегистрировано уменьшение индекса боли по шкале ВАШ в покое на 50 % ($P < 0,01$), при движении на 35,8 % ($P < 0,05$). (рис. 1).

Параллельно зарегистрирован противовоспалительный эффект препарата, который выражался в уменьшении индекса Лекена на 15,7 % ($P < 0,05$) (рис. 2), объема отечного сустава на 40 % ($P < 0,05$). Уменьшение активности воспалительного процесса подтверждалось лабораторными данными: зарегистрировано снижение концентрации в плазме крови через 14 дней С-реактивного протеина на 60,6 % ($P < 0,01$) и СОЭ на 39,4 % ($P < 0,05$) (табл. 1). Анализируя уровень С-реактивного протеина как наиболее интегрального

маркера воспаления, следует отметить, что в исходном состоянии у всех пациентов он находился в диапазоне 12-48 ммоль/л, превышая 10 ммоль/л, а через 14 дней нормализация показателя (менее 6 ммоль/л) выявлена у 7 пациентов (46,7 %), у 8 наблюдалось снижение концентрации С-реактивного протеина на 12-18 ммоль/л.

Использование комбинации двух лекарственных форм Диклобрю (таблетированная ретардная и инъекционная) позволило достичь достоверного снижения интенсивности проявлений болевого синдрома в суставах по шкале ВАШ в покое к 5 суткам на 37,5 % ($P < 0,01$) и при движении на 26,4 % ($P < 0,05$) (рис. 1). Положительный эффект терапии наблюдался с первых суток. Эффективность комбинации лекарственных форм НПВС составила 93,3 % (14 пациентов), что позволило в дальнейшем чере 3-5 суток перейти на изолированную таблетированную терапию Диклобрю (100 мг/сутки). Ослабления ранее достигнутого эффекта не наблюдалось, о чем свидетельствует отсутствие достоверного различия показателей ВАШ в движении и покое между 5 и 14 сутками (рис. 1). У 2 пациентов выявлен дополнительный прирост обезболивающего и противовоспалительного эффекта к концу наблюдения. Следовательно, комбинация лекарственных форм Диклобрю позволяет добиться быстрого купирования суставного синдрома, что необходимо для комплайенса, с последующим возможным переходом на ретардную таблетированную форму без снижения эффективности лечения.

Различие в динамике ВАШ во время движений и в покое может быть объяснено, по нашему мнению, многофакторностью болевого синдрома, обусловленного не только синовитом, но и вовлечением в процесс периартикулярных тканей, отслойкой периоста из-за развития остеофитов, мышечной патологией, чувством тревоги и депрессией (Насонова В.А., 2001).

Побочные реакции наблюдались у 2 больных: у 1 – боль в животе, 1 – послабление стула, которые послужили причиной к самостоятельному прекращению лечения одним больным. Достоверных негативных изменений в уровне гемоглобина, количества эритроцитов и лейкоцитов крови, активности aminотрансфераз, содержании билирубина и мочевины не выявлено (табл. 2). Не зарегистрировано повышение показателя артериального давления, изменений в анализе мочи.

Таким образом, на основании полученных данных следует, что ретардная таблетированная форма препарата Диклобрю обладает высокой эффективностью как средство с анальгетическим и противовоспалительным действием при хорошей переносимости. Сочетанное использование инъекционной и таблетированной формы отличается быстрым купированием боли при суставном синдроме, обусловленном ревматологическими заболеваниями, что позволяет рекомендовать данную комбинацию на иницирующем этапе терапии, когда необходимо достичь улучшения клинического состояния пациента и комплайенса с врачом.

Таблица 1

**Влияние диклофенака натрия (диклобрю) на интенсивность
воспаления при суставном синдроме**

Показатель	До лечения (n=15)	После лечения (n=15)
СОЭ (мм)	27,67±3,07	16,80±2,79*
С-реактивный протеин (ммоль/л)	26,14±2,95	10,29±1,72**
Лейкоциты (10 ⁶ /л)	6,88±0,42	6,49±0,37

Примечание:

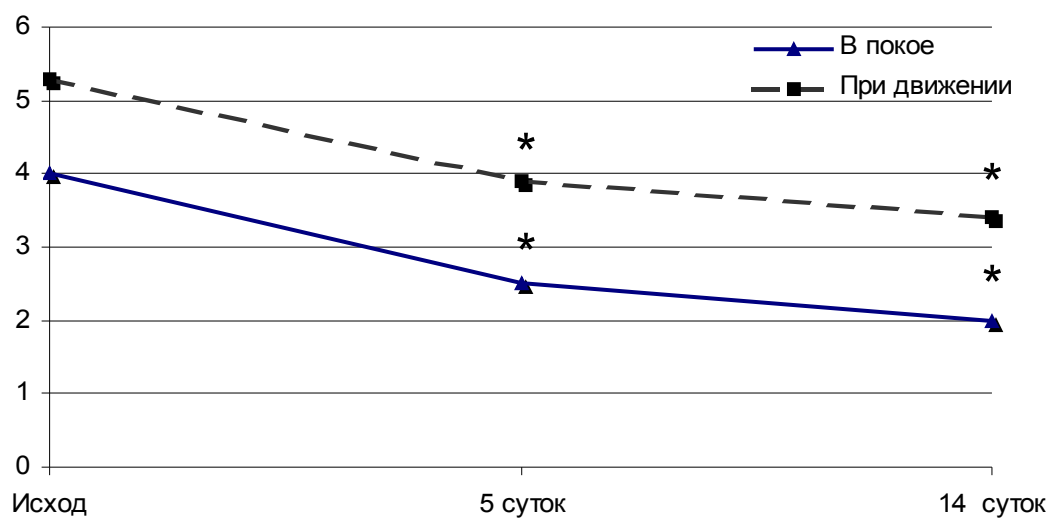
* — достоверность различия значений в начале и конце наблюдения, $p < 0,01$

** — $p < 0,005$

Таблица 2

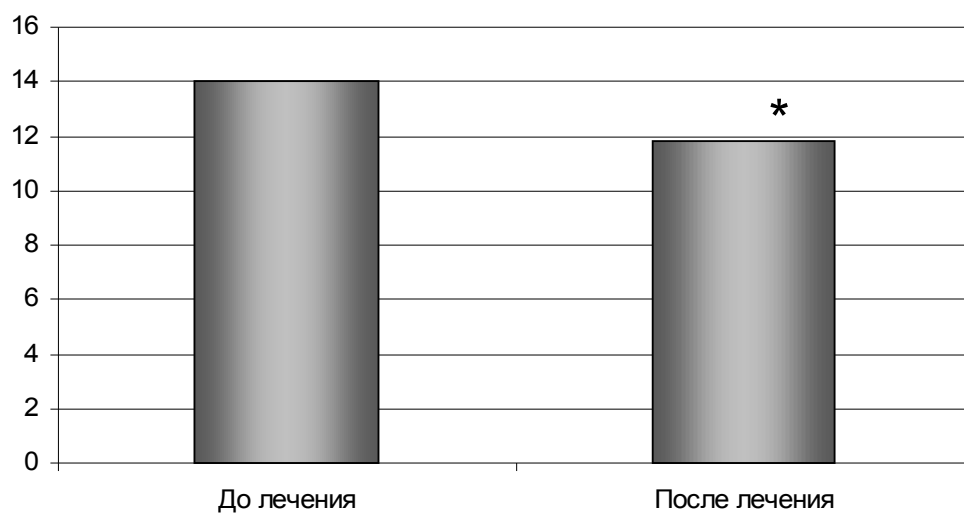
Изменения показателей функционального состояния печени, почек, крови под влиянием диклофенака натрия (диклобрю)

Показатель	До лечения (n=15)	После лечения (n=15)
Гемоглобин (г/л)	120,36±3,18	122,44±4,45
Эритроциты ($10^{12}/л$)	4,16±0,12	4,09±0,15
АЛТ (ммоль/л)	0,50±0,03	0,53±0,03
АСТ (ммоль/л)	0,31±0,02	0,34±0,03
Билирубин (ммоль/л)	11,82±0,64	14,24±0,82
Мочевина (ммоль/л)	6,34±0,36	6,48±0,29
Остаточный азот (ммоль/л)	16,18±1,12	17,08±1,82



* – $P < 0,01$ – достоверность различия с исходным значением

Рис. 1. Изменение интенсивности боли по шкале ВАШ при суставном синдроме под влиянием Диклобрю



* – $P < 0,05$

Рис. 2. Изменение индекса Лекена под влиянием лечения с использованием Диклобрю

Литература

1. Дзяк Г.В., Викторов А.П., Гришина Е.И. Нестероидные противовоспалительные препараты. Киев, Морион, 1999.-122 с.
2. Коваленко В.Н., Шуба Н.М. (). Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. Киев, Морион, 2002.-214с.
3. Насонова В.А. Значение циклооксигеназы – 2 в развитии боли // Тер. Архив.- 2001.-№ 5.- С. 56-57.
4. Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Диффузные болезни соединительной ткани. Москва, Медицина, 1994.- с. 91-230.
5. Яременко О.Б., Тер-Вартаньян С.Х., Харченко А.В., Шебеко И.В. Эффективность диклофенака при ревматоидном артрите // Укр. мед. часопис.- 2001.- №21.- С. 87-90.
6. Brooks P. (1998) Recent advances: reumatology // Brit. Med. J.- № 316.-P. 1810-1812.
7. Burian M., Teder I., Iugel M., Geisslinger Peripheral and antihyperalgesic effects of diclofenac in a model of human inflammatory pain // Clin. Pharmacol. Ther.- 2003.- №74(2).- P. 113-120.
8. Butin D.N., Zhao S.L., Carr B. “Arthritis pain” – the experience of arthritis from patient’s point of view / In the clinical promise of specific COX –2 inhibitor in rheumatology. Symposium in Geneva.- 1998.- P.25.
9. Clements P. J., Paulus H. E. (1993). Non-Steroidal anti-inflammatory Drugs (NSAIDS) In. Kelly W.N., eds. Textbook of Rheumatology. Philadelphia: W.B. Saunders a Company, 1993.- P. 700-730.
10. Knokher V.A., Jasani M.N., Dandona P. (1993). In vitro effect of diclofenac versus other NSAIDS on human chondrocytes // Clin. Sci.- 1993.-№ 84(3).-P. 13

11. McQuay H., Moore A., Gustine D. (1997). Treating acute pain in hospital // B.M. J. – 1997.- № 314 (7093).- P.1531-1535.
12. Patoia I., Sanucci I., Furno P. A four-week double-blind, parallel-group study to compare the gastrointestinal effects of meloxicam 7,5 mg, meloxicam 15 mg, piroxicam 20 mg and placebo by means of faecal blood loss, endoscopy and symptomatic evaluation in healthy Volunteers // Brit. J. Rheum.- 1996.- № 35.- P.61-67.
13. Shankel S.W., Johnson O.S., Clark P.S. Acute renal failure and glomerulopathy caused by nonsteroidal anti-inflammatory drug // Arch. Intern. Med. – 1992.- № 152 (5).- P. 956-990.
14. Warner T.D., Giuliano F., Vojndic I., Bukasa A. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 1999.- № 13.- P.7563-7568.