

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕЛОКСИКАМА И ДИПИРИДАМОЛА У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ ОСТЕОАРТРОЗОМ

Прихода И.В.

Луганский национальный университет имени Тараса Шевченко

Аннотация. В статье рассматривается важная проблема клинической медицины – лечение больных с первичным остеоартрозом, которой уделяется повышенное внимание в течение последних лет. Проанализированы результаты комбинированной терапии с использованием мелоксикама и дипиридамола в лечении больных с первичным остеоартрозом. Обследовано 40 пациентов с первичным остеоартрозом. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности применения комбинированной терапии у этой категории больных.

Ключевые слова: эффективность, безопасность, комбинированная терапия, мелоксикам, дипиридамола, первичный остеоартроз.

Анотація. Прихода І.В. Ефективність та безпечність комбінованої терапії з використанням мелоксикаму та дипіридамола у хворих на первинний остеоартроз. У статті розглядається важлива проблема клінічної медицини – лікування хворих з первинним остеоартрозом, якій приділяється підвищена увага протягом останніх років. Проаналізовано результати комбінованої терапії з використанням мелоксикаму та дипіридамола у лікуванні хворих на первинний остеоартроз. Обстежено 40 пацієнтів із первинним остеоартрозом. Отримані дані свідчать про високу ефективність та безпечність використання комбінованої терапії у даної категорії хворих.

Ключові слова: ефективність, безпечність, комбінована терапія, мелоксикам, дипіридамола, первинний остеоартроз.

Annotation. Prikhoda I.V. The efficacy and security of the combination therapy of meloxicam and dipiridamol on treatment in patients with primary osteoarthritis. The clear correlation between the peculiarities of the treatment in patients with primary osteoarthritis. The results of the combination therapy of meloxicam and dipiridamol on treatment in patients with primary osteoarthritis has been analyzed in the article. There were examined 40 patients with primary osteoarthritis. The high efficacy and security of clinical application were determined.

Key words: efficiency, security, combination therapy, meloxicam, dipiridamol primary osteoarthritis.

Введение.

Остеоартроз (ОА) – хроническое прогрессирующее невоспалительное заболевание суставов различной этиологии, характеризующееся первичной дегенерацией суставного хряща с последующими структурными изменениями в субхондральной кости и развитием краевых остеофитов и сопровождающееся явным или скрыто протекающим реактивным синовитом. В зарубежной литературе вместо термина “остеоартроз” нередко используют другое понятие – “остеоартрит” – из-за частого выявления сопутствующих признаков воспаления [1].

Согласно современным данным ОА – самое распространенное заболевание суставов, которым страдают около 20% населения. Заболевание обычно начинается в возрасте старше 40 лет, в молодом возрасте может развиваться после перенесенных травм суставов, воспалительных процессов, у пациентов с врожденной патологией опорно-двигательного аппарата. При этом ОА тазобедренного сустава (коксартроз) более чем в 2 раза чаще наблюдается у мужчин, а ОА коленного сустава (гонартроз) – у женщин [1].

Выделяют две основные формы ОА: первичный (идиопатический) и вторичный (симптоматический), возникающий на фоне различных заболеваний.

Сложность патогенеза ОА обусловлена особым строением хрящевой ткани, важнейшая функция которой заключается в адаптации сустава к механической нагрузке (сжатие при нагрузке и восстановление при прекращении ее действия) и обеспечении движения в суставе без трения суставных поверхностей. Гиалиновый суставной хрящ состоит из соединительнотканного матрикса и клеточных элементов – хондроцитов. Наиболее важные компоненты хрящевого матрикса – макромолекулы коллагена различных типов (преимущественно 2-го) и протеогликана, обеспечивающих уникальные адаптационные свойства хряща. При этом 90% протеогликана хряща – агрекан (молекула состоит из белкового ядра, к которому прикреплены цепи хондроитин сульфата, кератан сульфата и гиалуроновой кислоты). Структура агрекана обеспечивает очень высокую гидрофобность, что в сочетании с низкой вязкостью делает агрекан идеальной молекулой для защиты сустава от механической нагрузки [1, 3, 4, 5].

Хондроциты играют ключевую роль в поддержании равновесия между синтетическими (анаболическими) и деструктивными (катаболическими) процессами. При возникновении ОА преобладают катаболические процессы, при этом существенную роль имеет синтез провоспалительных цитокинов, главным образом интерлейкина-1 (ИЛ-1), под действием которого хондроциты продуцируют протеолитические ферменты (матриксные металлопротеазы), вызывающие дегенерацию коллагена и протеогликанов хряща. Одновременно происходит гиперпродукция хондроцитами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) – ключевого фермента, индуцирующего синтез простагландинов, принимающих участие в развитии воспаления, и индуцируемой формы синтазы оксида азота (фермента, регулирующего образование оксида азота, оказывающего токсическое действие на хрящ и вызывающего апоптоз хондроцитов) [1, 3, 4, 5, 9, 10].

Клиническая картина заболевания определяется локализацией и степенью выраженности патологического процесса. Чаще всего в патологический процесс вовлекаются суставы, подвергающиеся наибольшей механической нагрузке (коленные, тазобедренные), мелкие суставы кистей (дистальные и проксимальные межфаланговые суставы, первый пястно-запястный сустав кисти) и позвоночник. Внесуставные проявления при ОА не наблюдаются [1].

Комплексное лечение ОА представляет собой сложную задачу и предусматривает адекватную длительную, индивидуальную немедикаментозную и медикаментозную терапию, которая направлена на достижение следующих целей:

- 1) уменьшение боли и воспалительного процесса в пораженных суставах;
- 2) снижение риска обострений и поражения новых суставов;
- 3) замедление прогрессирования заболевания;
- 4) улучшение качества жизни пациента;
- 5) предотвращение инвалидности пациента.

Медикаментозное лечение ОА направлено на купирование болевого синдрома и синовита, улучшение внутрикостного и регионарного кровотока, стимуляцию регионарных и системных метаболических процессов [1, 3, 4, 5, 9, 10, 11].

В связи с этим, представляет целесообразность изучить эффективность и безопасность комбинированной терапии с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – селективных ингибиторов ЦОГ-2 и ангиопротекторных препаратов (улучшающих микроциркуляцию в субхондральной кости) у больных с первичным ОА.

Работа выполнена по плану НИР Луганского национального университета имени Тараса Шевченко

Цель, задачи работы, материал и методы.

Целью данного исследования явилось изучение эффективности и безопасности комбинированной терапии с использованием мелоксикама и дипиридамола у больных с первичным ОА.

Материалы и методы исследования.

Обследовано 40 больных с первичным ОА, в возрасте от 45 до 72 лет (средний возраст $57,8 \pm 2,5$ лет). Длительность заболевания составила от 5 до 15 лет (в среднем $10,5 \pm 1,6$ лет).

Рентгенологически 15 (37,5%) пациентов имели I стадию ОА, 25 (62,5%) пациентов – II стадию ОА. Функциональная недостаточность суставов (ФНС) I стадии диагностирована у 22 (55%) пациентов, II стадии – у 18 (45%) пациентов.

Комплекс обследований включал сбор анамнеза, общий осмотр, объективное обследование, определение функционального состояния суставов: тест Ли, индекс Ричи, Станфордскую анкету здоровья, исследование лабораторных показателей активности процесса (лейкоцитарная формула, СОЭ, уровень серомукоидов АСЛ-О, АСГ, С-реактивного белка, $\alpha 2$ - и γ -глобулинов).

С целью диагностики возможных поражений слизистой оболочки эзофага, гастродуоденальной зоны (НПВП-гастропатии, НПВП-ассоциированные язвы, кровотечения), как побочных эффектов терапии НПВП [2, 6, 7, 8], всем пациентам проводили эндоскопическое исследование – фиброэзофагагастродуоденоскопию (ФЭГДС) с микроскопической оценкой состояния слизистой оболочки. Последнюю осуществляли при помощи приготовленных срезов, окрашенных гематоксилин-эозином. Диагностику проводили согласно Сиднейской системы с учетом дополнений Хьюстонской классификации.

Все больные получали комбинированную терапию с использованием мелоксикама и дипиридамола. Мелоксикам назначали в суточной дозе 15 мг; дипиридамол – в суточной дозе 75 мг. Кроме этого, все больные получали индивидуальную терапию хондропротекторами: хондроитин сульфат в суточной дозе 1000 – 1500 мг или глюкозамин сульфат в суточной дозе 500 – 1500 мг.

Анализ динамики всех клинико-инструментальных и лабораторных показателей проводили дважды: до начала и через 4 недели комплексного лечения. Достоверность полученных результатов определяли при помощи критерия t-Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение.

Анализ результатов проведенного исследования выявил высокую клиническую эффективность комбинированной терапии с использованием Нимесила и Курантила у больных с первичным ОА. Отмечена положительная динамика показателей суставного синдрома, выражающаяся в статистически достоверном уменьшении показателей теста Ли, индекса Ричи, утренней скованности и Станфордской анкеты (основной и дополнительной шкалы) (таблица).

Таблица.

Динамика показателей тестов функциональной способности суставов у больных с первичным ОА под влиянием комбинированной терапии

Показатель	До лечения, M $\pm$ m (n=40)	Через 4 нед, M $\pm$ m (n=40)	Δ , %	P
Тест Ли	12,95 $\pm$ 0,82	5,05 $\pm$ 0,64	-61	< 0,001
Индекс Ричи (болезненность)	8,55 $\pm$ 0,62	2,34 $\pm$ 0,28	-72,6	< 0,001
Индекс Ричи (припухлость)	2,96 $\pm$ 0,36	0,84 $\pm$ 0,12	-71,6	< 0,001
Утренняя скованность	26,88 $\pm$ 1,65	10,92 $\pm$ 0,78	-59,4	< 0,001

Станфордская анкета (основная шкала)	5,46±0,54	2,01±0,17	-63,2	< 0,001
Станфордская анкета (дополнительная шкала)	3,96±0,12	1,01±0,05	-74,5	< 0,001

Под влиянием комбинированной терапии уменьшение боли в суставах происходило на 3,15±0,25 сутки, а увеличение объема движений – на 4,25±0,35 сутки лечения.

Показатели теста Ли уменьшились на 61% ($p < 0,001$), показатели индекса Ричи (болезненность и припухлость) уменьшились на 72,6% ($p < 0,001$) и 71,6% ($p < 0,001$) соответственно. Одновременно наблюдали уменьшение показателей утренней скованности на 59,4% ($p < 0,001$). Также отмечали уменьшение показателей основной и дополнительной шкал Станфордской анкеты на 63,2% ($p < 0,001$) и 74,5% ($p < 0,001$) соответственно.

К концу 4 нед комбинированной терапии отмечали улучшение показателей формулы крови: статистически достоверное снижение СОЭ на 55,6% ($p < 0,001$) и количества палочкоядерных лейкоцитов – на 46,8% ($p < 0,001$), сопровождающееся одновременным увеличением количества лимфоцитов и моноцитов. Анализ динамики протеинограммы выявил статистически достоверное снижение концентрации α_2 - и γ -глобулинов на 45,5% ($p < 0,001$) и 42,6% ($p < 0,001$) соответственно. Уровень серомукоидов и С-реактивного белка уменьшился на 41,6% ($p < 0,001$) и 40,3% ($p < 0,001$) соответственно.

Субъективно 30 (75%) больных отметили “хороший” и “очень хороший” эффект проведенного лечения, 10 (25%) больных расценили эффект терапии, как “удовлетворительный”.

Объективно у 35 (87,5%) больных отмечен хороший эффект лечения, у 5 (12,5%) – удовлетворительный. Следует отметить тот факт, что при обеих методиках оценки эффективности проведенного лечения (субъективной и объективной) не наблюдали пациентов с недостаточно выраженной эффективностью терапии.

С целью изучения влияния комбинированной терапии на состояние слизистой оболочки эзофагогастродуоденальной зоны всем больным до и через 4 нед после начала лечения проводили ФЭГДС с биопсией слизистой оболочки. Отмечали слабо выраженную пятнистую гиперемию, преимущественно в теле и пилорическом отделе желудка, а также в луковице двенадцатиперстной кишки. Морфологическое исследование биопатов, взятых из участков гиперемии, выявило лейкоцитарную инфильтрацию слизистой оболочки.

Комбинированная терапия с использованием мелоксикама и дипиридамола у больных с первичным ОА хорошо переносилась и была безопасной. За весь период исследования ни у одного больного не наблюдалось существенных побочных эффектов (прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта), способствовавших уменьшению доз или отмене препаратов.

Дальнейшие исследования планируется посвятить изучению других вопросов применения комбинированной терапии с использованием мелоксикама и дипиридамола у больных с первичным ОА.

Выводы.

1. Применение комбинированной терапии с использованием мелоксикама и дипиридамола патогенетически обосновано и оказывает высокий терапевтический эффект у больных с первичным ОА.

2. Комбинированная терапия с использованием мелоксикама и дипиридамола способствует улучшению функциональной способности суставов у больных с первичным ОА.

3. Комбинированная терапия с использованием мелоксикама и дипиридамола у больных с первичным ОА хорошо переносится, безопасна и не сопровождается побочными эффектами (прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта).

Дальнейшие исследования планируется посвятить изучению других вопросов применения комбинированной терапии с использованием мелоксикама и дипиридамола у больных с первичным ОА.

Список литературы

1. Бенца Т. Остеоартроз: диагностика и лечение // Ліки України. – 2005. – №6 (95). – С. 44 – 47.
2. Григорьев П.Я., Яковенко Е.П. Гастро- и дуоденопатии обусловленные нестероидными противовоспалительными препаратами // Врач. – 1997. – №11. – С. 11 – 12.
3. Дельва Ю.В., Яцишин Р.І., Яцишин М.І. Лікування повторних реактивних синовітів при деформуючих гонартрозах // Матер. III Нац. конгр. ревматологів України. – Дніпропетровськ, 2001. – С. 24.
4. Дзяк Г.В. Нестероидные противовоспалительные препараты: новые представления о механизме действия и новые возможности // Діагностика та лікування. – 1997. – №3. – С. 12 – 17.
5. Дзяк Г.В. Новые направления и перспективы противовоспалительной терапии в ревматологии // Матер. Укр. ревматол. школи – К., 2002. – С. 24 – 41.
6. Насонов Е.Л., Каратаев А.Е. Поражения желудка связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (часть I) // Клини. мед. – 2000. – №3. – С. 4 – 10.
7. Родонезская Е.В., Харченко Н.В. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на желудочно-кишечный тракт // Журн. практич. лікаря. – 2001. – №3. – С. 52 – 54.
8. Свиницкий А.С., Хомченкова Н.И., Пузанова О.Г. Сравнительная оценка эффективности различных мер профилактики синдрома гастропатий, индуцированного приемом нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматических заболеваниях // Укр. мед. часопис. – 1998. – №3 (5), V/VI. – С. 77 – 80.
9. Шолохова Л.Б. Диференційний вибір медикаментозного лікування хворих на остеоартроз // Укр. ревматол. журн. – 2001. – №3 – 4 (5 – 6). – С. 72 – 76.

10. Шуба Н.М., Коваленко В.М. Патогенетичне обґрунтування протизапальної терапії ревматичних захворювань // Укр. ревматол. журн. – 2001. – №3 – 4 (5 – 6). – С. 18 – 22.
11. Шуба Н.М. Результаты многоцентровых исследований, клиническая эффективность новых противовоспалительных средств // Матер. III Нац. конгр. ревматологів України. – Дніпропетровськ, 2001. – С. 24.

Поступила в редакцию 23.02.2009г.
prikhoda_iv@mail.ru