

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕЛЯ ТИЗОЛЬ ДЛЯ ЛОКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Р.М. Балабанова, Т.П. Федина
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Оценить эффективность, переносимость и безопасность 1% геля Тизоль в монотерапии и в комбинации с диклофенаком (0,5%) и гидрокортизоном (0,05%) при ревматоидном артрите (РА).

Материал и методы. В исследование включено 88 больных РА с экссудатом в пораженных суставах. Методом рандомизации больные разделены на 3 группы: I (30чел.) получала местное лечение 1% гелем Тизоль, II- комплексный препарат, включавший 1% Тизоль, диклофенак (0,5%) и гидрокортизон (0,05%). III группа (28чел.) была контрольной и получала местно 1% гель, действующим компонентом которого был диклофенак (производство фирмы Хиперион С.А., Румыния). Препараты наносились тонким слоем на всю поверхность воспаленного сустава трижды в день в течение 14 дней. Эффект оценивали до и после курса лечения по выраженности болевого синдрома (ВАШ) в мм, окружности исследуемого сустава и степени нарушения функции суставов (индексу WOMAC). Лабораторное обследование включало общий анализ крови, уровень печеночных ферментов и клинический анализ мочи.

Результаты. Локальная терапия РА способствовала уменьшению боли, окружности оцениваемого воспаленного сустава, увеличению объема движений и снижению дозы НПВП. Хороший эффект преобладал и был достоверно значим в первых двух группах больных (53% и 60%, соответственно). Локальное лечебное действие препарата в I группе по мнению больных продолжалось в среднем в течение 2,5 часов. Переносимость локальной терапии у всех пациентов была хорошей, без системных побочных эффектов.

Выводы. 1% Гель Тизоль и его комбинация с диклофенаком (0,5%) + гидрокортизоном (0,05%) эффективны для локальной терапии больных РА, существенно снижая боль и воспаление в пораженном суставе. Препараты могут использоваться в лечении воспалительных заболеваний суставов, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, артериальной гипертензией, а также при невозможности перорального приема НПВП и/или необходимости снижения их дозы.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, локальная терапия, гель Тизоль

Клиника ревматоидного артрита (РА) проявляется, в первую очередь, суставным синдромом воспалительного характера, обусловленным синовитом и поражением околосуставных тканей. Больные РА нуждаются в непрерывной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), механизм действия которых связан с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) - ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты - предшественника простагландинов (ПГ) - медиатора боли и воспаления [1,2].

Все "стандартные" препараты этого класса обладают как положительными, так и отрицательными свойствами. Применение НПВП, даже кратковременно и в небольших дозах, нередко ограничено из-за высокого риска развития побочных реакций, оказывая неблагоприятное воздействие на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) (диспепсии, эрозии и язвы слизистой оболочки, которые могут осложняться кровотечением), почки (задержка натрия, повышение артериального давления) [3]. При этом альтернативные пути введения НПВП (парентеральный, ректальный) не предохраняют больных от возможности развития гастроэнтерологических и других побочных эффектов в связи с системным действием. Поэтому в последние годы особое внимание привлечено к проблеме безопасного применения НПВП. Использование препаратов нового поколения - селективных ингибиторов ЦОГ-2, с более низким потенциалом развития побочных эффектов, не позволило окончательно решить проблему безопасности терапии [4].

Определенной эффективностью и отсутствием общей токсичности обладают НПВП, применяемые локально в виде мазей, кремов и гелей. Местное нанесение препаратов практически не имеет противопоказаний и допустимо в любом возрасте, независимо от наличия сопутствующих заболеваний, являясь существенным дополнением к системному назначению НПВП. В ряде случаев локальные НПВП позволяют снизить дозу пероральной формы последних. Благоприятные результаты дает 3-4 -кратное нанесение локального средства в течение суток в оптимальной терапевтической дозе с учетом выраженности воспалительного процесса, величины пораженного сустава и состояния кожного покрова [5].

Одним из препаратов для локальной терапии артрита является гель Тизоль, разработанный уральскими учеными и производимый в ООО "ОЛИМП" (г. Екатеринбург). Препарат разрешен МЗ РФ к медицинскому применению в качестве противовоспалительного средства для локального применения [6].

Гель Тизоль представляет собой аквакомплекс глицеро-сольвата титана. Как металлокомплексное соединение он обладает противовоспалительным и бактерицидным действием. Титан, входящий в состав Тизоля, необходим для построения эпителиальной ткани, формирования костной мозоли, поддержания процессов иммуногенеза и эритропоэза. Тизоль хорошо сочетается со многими фармакологическими препаратами, что облегчает их транспортировку к патологическому очагу. Препарат обладает пролонгированным действием, способностью стимулировать регенерацию тканей, нетоксичен [7,8].

Целью настоящей работы явилась сравнительная оцен-

ка эффективности, переносимости и безопасности геля Тизоль, его комбинации с диклофенаком (0,5%) и гидрокортизоном (0,05%) при локальном применении у больных РА.

Материал и методы

В исследование включены 88 больных РА (74 жен. и 14 муж.) с клиническими признаками активного артрита. Давность заболевания колебалась от 0,5 до 33 лет (в среднем $9,5 \pm 7,4$ лет), средний возраст пациентов составил $48,9 \pm 15,7$ лет. Больные были распределены на три группы. Пациентам I группы (30 чел.) наносили 1% гель Тизоль тонким слоем на область воспаленного сустава трижды в день. Для II группы (30 чел.) использовали гель, в котором действующим началом служили Тизоль (1%), диклофенак (0,5%) и гидрокортизон (0,05%). В III группе (28 чел.) применяли 1% гель диклофенака (фирма Хиперион С.А., Румыния). В течение всего периода лечения (14 дней) какая-либо другая локальная терапия (лекарственная, в т.ч. внутрисуставная, и физиотерапевтическая) не проводилась. Системная терапия НПВП не менялась в течение всего периода исследования, как и базисная, которую получали 67 больных: метотрексат (23), сульфасалазин (13), азатиоприн (10), лефлуномид (5), плаквенил (16) в терапевтических дозах. Треть больных находились на поддерживающей дозе преднизолона не более 10 мг/сут. Больные обследовались до начала лечения и после окончания курса локальной терапии, эффект которой оценивали по выраженности болевого синдрома (ВАШ, мм), степени нарушения двигательной функции (WOMAC, мм), окружности пораженного сустава в см. Оценивались также эффект терапии по мнению пациента (хороший, удовлетворительный, без эффекта), время наступления эффекта и продолжительность действия препарата после нанесения геля на кожу воспаленного сустава и наличие побочных эффектов. Мониторинг общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи позволил оценить безопасность лечения.

Статистическая обработка проводилась по методам вариационной медицинской статистики (программа Statistica, version 5) с применением критериев Вилкоксона, при сравнении групп - критериев Манна-Уинти, χ -квадрат и Крускала-Уоллиса.

Результаты

Все больные закончили 2-х недельное исследование.

В I группе больных, леченных 1% гелем Тизоль, отмечено достоверное улучшение всех исследуемых клинических показателей: выраженности боли по ВАШ, индекса WOMAC, объема воспаленного сустава (табл. 1).

Таблица 1

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У БОЛЬНЫХ РА НА ФОНЕ ЛОКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ 1% ГЕЛЕМ ТИЗОЛЬ

Показатели	До лечения	После лечения	p
Выраженность боли по ВАШ, мм	70 ± 16	58 ± 15	<0,001
Индекс WOMAC, мм	854 ± 488	637 ± 453	<0,0001
Объем исследуемого сустава, см	$38,6 \pm 6$	$37,6 \pm 6$	<0,0001

Длительность локального лечебного действия Тизоля после нанесения на кожу сустава, по мнению больных, составила 131 ± 76 мин (от 20 до 360 мин.). Хороший эффект имел место у 16 (53%) больных, удовлетворительный - у 8 (27%), отсутствие эффекта - у 6 (20%). Переносимость препарата во всех случаях была отличной.

Во II группе пациентов применялось местно комбинация Тизоля с диклофенаком (0,05%) и гидрокортизоном (0,05%). Здесь также имело место достоверное снижение выраженности болевого синдрома (ВАШ), индекса WOMAC и объема исследуемого сустава (табл. 2).

Таблица 2

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ БОЛЬНЫХ РА НА ФОНЕ ЛОКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ КОМБИНАЦИИ ТИЗОЛЯ С ДИКЛОФЕНАКОМ И ГИДРОКОРТИЗОНОМ

Показатели	До лечения	После лечения	p
Выраженность боли по ВАШ, мм	72 ± 12	58 ± 14	<0,0001
Индекс WOMAC, мм	890 ± 396	708 ± 38	<0,0001
Объем исследуемого сустава, см	$39,0 \pm 7,0$	$38,1 \pm 6,9$	<0,001

Хороший эффект отмечен у 18 (60%) больных, удовлетворительный - у 10 (33%), отсутствовал эффект у 2 (7%) пациентов. Побочных реакций выявлено не было.

В группе больных, применявших диклофенак-гель (III группа), достоверно уменьшились выраженность боли по ВАШ и объем воспаленных суставов (табл.3). Препарат был эффективен у 26 больных (93%), однако хороший эффект

Таблица 3

ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ У БОЛЬНЫХ РА НА ФОНЕ ЛОКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ 1% ДИКЛОФЕНАК-ГЕЛЕМ

Показатели	До лечения	После лечения	p
Выраженность боли по ВАШ, мм	52 ± 21	38 ± 23	0,0001
Объем исследуемого сустава, см	$35,3 \pm 11,1$	$34,4 \pm 10,9$	<0,0001

отмечен лишь в 4 (14%) случаях, у 22 (79%) - удовлетворительный и у 7% местное лечение было неэффективным. Побочные реакции в этой группе больных также отсутствовали.

Сравнительная оценка эффективности различных видов лечения представлена в табл. 4. В I группе терапия была эффективной в 80% случаев, во II и III группах - у 93% больных ($p < 0,05$). Однако в группе диклофенака эффект преимущественно (в 79% случаев) был удовлетворительным, тогда как в I и II группах преобладал хороший эффект.

Влияние локальной терапии на выраженность боли по ВАШ и функцию суставов (индекс WOMAC) было сопоставимым в I и II группах. Объем воспаленных суставов достоверно уменьшался во всех группах, причем выраженность эффекта по группам не различалась ($p = 0,7$).

Действие Тизоля сохранялось в среднем в течение 2,5 часов после нанесения на кожу. Продолжительность действия Тизоля в комбинации с диклофенаком и гидрокортизоном составила в среднем 3,5 часа, диклофенак-геля - 2 часа. На фоне лечения у 4 больных I группы, у 6 больных II группы и у одного больного из III группы удалось снизить суточную дозу НПВП на 25-50% (табл.5).

По оценке пациентов эффективность Тизоля была сопоставима с действием фастум-геля (11 больных), долгит-крема, (7), вольтарен-геля (15), геля "Найз" (13), применявшихся больными ранее. Эффективность комбинации Тизоля с диклофенаком и гидрокортизоном была схожей (17), а в ряде случаев превосходила, по мнению пациентов, эффект долгит-крема (10), индометациновой мази (10), вольтарен-геля (8).

Переносимость всех трех видов локальной терапии расценена как хорошая. Побочные эффекты на фоне лечения не выявлены. Не было отмечено влияния препаратов на уровень гемоглобина, лейкоцитов, эозинофилов, трансаминаз в сыворотке крови. На фоне лечения отсутствовали изменения в клиническом анализе мочи.

Таким образом, полученные нами результаты показали, что 1%гель Тизоль является эффективным препаратом, обладающим анальгезирующим и противовоспалительным действием при локальной терапии РА. На фоне проведен-

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ЛОКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РА ПО ГРУППАМ

Таблица 4

Результаты лечения	Группа I n=30	Группа II n=30	Группа III n=28
Хороший эффект	16 (53)	18 (60)	4 (14)
Удовлетворительный эффект	8 (27)	10 (33)	22 (79)
Без эффекта	6 (20)	2 (7)	2 (7)
Критерий χ -квадрат	Н/д I vs II	p=0,01 II vs III	p<0,001 I vs III

Примечание: в скобках в %

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ЛОКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РА

Таблица 5

	Группа I n=4	Группа II n=6	Группа III n=1	p
Число больных, снизивших дозу НПВП на фоне лечения	4 (13)	6 (20)	1 (3,5)	Н/д
Число побочных эффектов	0	0	0	Н/д
Длительность обезболивающего эффекта после нанесения препарата, мин	129±78	162±124	138±87	Н/д

Примечание: в скобках в %

ного лечения в течение 14 дней отмечено достоверное уменьшение боли, объема воспаленных суставов и увеличение двигательной функции, что способствовало снижению суточной дозы НПВП на 25-50 % и улучшению качества жизни пациентов. При сравнении эффективности по группам выявлен хороший и удовлетворительный эффект у 24 (80%) больных, применявших 1% гель Тизоль, и у 28 (93%) Тизоль в комбинации с диклофенаком (0,5%) и гидрокортизоном (0,05%), тогда как в группе, где местно применял-

ся только 1% диклофенак, эффект был преимущественно удовлетворительный 22 (79% больных). Переносимость препаратов была одинаково хорошей. Препараты, содержащие Тизоль, не уступали в эффективности долгит-крему, индометациновой мази, гелю НайзI.

Настоящее исследование подтвердило терапевтическую активность 1% геля Тизоль и его эффективность при локальной терапии воспаленных суставов у больных РА как в стационарных, так и амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога. Consilium medicum, 2000, 2, 12, 509-513.
2. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М., РМЖ, 1996, 22, 1023-1025.
3. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Клин. мед., 2000, 3, 4-9.
4. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине). М., 2000, 262 с.
5. Чичасова Н.В. Локальное применение анальгетических средств при заболеваниях суставов и позвоночника. Consilium medicum, 2001, 3, 5, 215-217.
6. Государственный реестр лекарственных средств МЗРФ. Фармакопейная статья М., 2000, 42-3417-97.
7. Соколова Л.А. Реактивный и ревматоидный артриты: триггерная роль инфекционного фактора и новые подходы к диагностике, оценке тяжести и лечению. Автореф. дисс. д.м.н. Ярославль, 2002.
8. Соколова Л.А. Тизоль и его применение в локальной терапии ревматоидного артрита. Научно-практич. ревматол., 2002, 3, 39-41.

Поступила 15.01.04

Abstract

R.M. Balabanova, T.P. Fedina
Experience of Tizol gel administration for local therapy of rheumatoid arthritis

Objective. To assess efficacy, tolerability and safety of 1% Tizol gel in monotherapy and in combination with diclofenac (0,5%) and hydrocortisone (0,05%) in rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. 88 RA pts with exudation in damaged joints were included in the study. They were randomized into 3 groups. Group I (30 pts) received local therapy with 1% Tizol gel. Group II (30 pts) - a complex drug contained 1% Tizol, diclofenac 0,5% and hydrocortisone 0,05%. Group III served as control and was treated locally with 1% diclofenac gel (Hiperion S.A., Rumania). Preparations were administered as thin layer on the whole surface of the inflamed joint trice a day for 14 days. Efficacy was assessed after the course of treatment. Pain intensity (VAS), joint circumference and functional impairment degree (WOMAC index) were used as outcome measures. Laboratory examination included complete blood count, hepatic enzymes level and urinalysis.

Results. Local therapy provided decrease of pain and joint circumference, increase mobility and allowed to diminish NSAID dose. Good effect was achieved in group I and II (53% and 60% respectively). Local effect of the drug in group I lasted in average 2,5 hours according to pts' opinion. Tolerability of the local therapy was good in all pts. Systemic adverse events were absent.

Conclusion. 1% Tizol gel and its combination with diclofenac (0,5%) and hydrocortisone (0,005%) are effective for local therapy of RA, decrease pain and inflammation in damaged joints. They can be used for treatment of inflammatory joint diseases particularly in pts with concomitant gastrointestinal diseases, hypertension absence of possibility of oral administration of NSAIDs and/or necessity of decrease of their dose.

Key words: rheumatoid arthritis, local therapy, Tizol gel.