

Г.О. Проценко, С.О. Коваленко
Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології
імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»

Роль нестероїдних протизапальних препаратів при анкілозивному спондилоартриті

У роботі дана оцінка динаміки змін клініко-лабораторних і функціональних показників у хворих на анкілозивний спондилоартрит на тлі терапії при різних формах і тривалості перебігу захворювання за даними оцінювальних шкал і гоніометричних показників рухливості хребта.

Ключові слова: анкілозивний спондилоартрит, лікування.

Вступ

Анкілозивний спондилоартрит (АС) — хронічне ревматичне запальне захворювання, що уражає осьовий скелет, великі периферичні суглоби, ентезиси та входить до групи серонегативних спондилоартритів, що мають спільні клінічні, серологічні, генетичні риси і призводять до порушення мобільності хребта з подальшим розвитком його анкілозу (Braun J. et al., 1998).

Чоловіки хворіють на АС в 3 рази частіше за жінок, у яких, до того ж, перебіг захворювання зазвичай відбувається легше або навіть субклінічно та прогресує повільніше (van der Linden S., van der Heijde D., 1998; Braun J., Sieper J., 2007).

У лікуванні пацієнтів із АС найважливіше місце займають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), що відносяться до препаратів першої лінії. Завдяки високій ефективності НПЗП при цьому захворюванні ця їх особливість введена у діагностичні критерії (Leirisalo-Repo M., 1998). Висока діагностична цінність цього критерію підтверджена дослідженнями ефективності лікування при болю у спині різного походження за допомогою НПЗП, яке довело, що при відсутності ефекту від терапії вірогідність діагнозу АС становить 3% (van der Heijde D. et al., 1999). Відсутність відповіді чи недостатня ефективність НПЗП є прогностичним маркером несприятливого перебігу захворювання (Amor B. et al., 1990; 1994). Запальний біль у спині та сакроілеїт, асоційований з АС, у деяких випадках при недостатній ефективності НПЗП потребує застосування глюкокортикоїдів (ГК). Іноді доцільно застосовувати ГК при високій активності захворювання та системних його проявах (гарячка, кардит, аортит, коксит, увеїт).

Потужний протизапальний, анальгезивний, жарознижувальний ефект властивий такому представнику НПЗП, як флурбіпрофен. Місце і роль цього препарату в лікуванні ревматичних захворювань докладно висвітлені у статті Т.С. Силантьєвої та співавторів (2013). Так, на підставі 55 клінічних випробувань, проведених із 1973 по 1990 р. за участю 3209 пацієнтів (Renes J. et al., 1995), показано, що флурбіпрофен порів-

няно з іншими НПЗП демонструє більш високу ефективність у 22% досліджень і нижчу — лише у 2% досліджень. Анальгезія настає швидко, вже через 30 хв, ефект зберігається близько 12 год. Протизапальний ефект препарату виявляється вже через 24–48 год, максимально виражений на 2–3-му тижні лікування, в той час як у ібупрофену, етодолаку він настає на 7-му добу, у напроксену — на 14-ту добу. Флурбіпрофен — один із найбільш потужних інгібіторів синтезу простагландинів серед основних НПЗП. У цьому відношенні він не поступається диклофенаку, піроксикаму, напроксену, кетопрофену. У короточасних клінічних випробуваннях (при тривалості лікування 1–12 тиж) у 30% випадків він був ефективнішим і в 70% випадків — зіставним за ефективністю з іншими НПЗП (диклофенак, фенілбутазон). Заданими С.А. Саундерс та співавторів (1995), у жодному випадку препарат порівняння за ефективністю не перевищував флурбіпрофен.

Флурбіпрофен зменшує прояви як ноцицептивного, так і невротичного болю, цей ефект дозозалежний і його можна порівняти з ефектом габапентину. При цьому флурбіпрофен позбавлений побічних ефектів (звукання, порушення пам'яті тощо), характерних для канабіноїдів і антиконвульсантів (Ates M. et al., 2003; Seidel K. et al., 2003; Bishay P. et al., 2010).

Однією з найважливіших проблем, що виникають при лікуванні НПЗП, є гастропатія, частота якої, за даними Інституту ревматології РАМН (Російська Федерація, Москва), досягає 39% (Насонов Е.Л., 1996). Хоча флурбіпрофен, що є неселективним інгібітором циклооксигенази, як і інші НПЗП, може викликати розвиток гастропатії, на практиці, однак, цей побічний ефект відзначається досить рідко. Серйозні несприятливі реакції з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту при лікуванні флурбіпрофеном розвиваються у 2 рази рідше, ніж при лікуванні ацетилсаліциловою кислотою, а частота відміни у зв'язку з несприятливими реакціями у ≈2 рази нижча, ніж при лікуванні індометацином та порівняння з такою ібупрофену і напроксену (Richy F., 2007).

Флурбіпрофен — один із найбезпечніших НПЗП щодо ризику розвитку шлунково-кишкових кровотеч (García Rodríguez L.A., Jick H., 1994). Ймовірно, це можна пояснити відсутністю вираженої місцевої шкідливої дії флурбіпрофену на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту з роз'єднанням окисного фосфорилювання і порушенням енергетичного обміну в клітинах, що є початковою ланкою НПЗП-гастропатії.

У проведеному нами дослідженні вивчали застосування флурбіпрофену (препарат МАЖЕЗИК-Сановель, «Сановель», Туреччина) з приводу його вираженого протизапального і анальгезивного ефекту, високої швидкості настання та тривалості дії. Також існують переконливі дані щодо безпеки цього препарату при тривалому використанні. Усі ці переваги покладено в основу проведеної роботи для визначення ефективності впливу флурбіпрофену (МАЖЕЗИК-Сановель) на основні показники активності АС.

Об'єкт і методи дослідження

У дослідженні брали участь 63 пацієнти, які отримували флурбіпрофен (МАЖЕЗИК-Сановель) у добовій дозі 100 мг 2 рази на добу. Курс лікування хворих становив 6 міс, кратність обстеження — 2 рази (до початку лікування, через 6 міс).

Пацієнтів було розподілено на дві групи: з наявним на момент первинного обстеження периферичним артритом (периферична форма) та без нього (центрально-форма). У свою чергу, ці групи було поділено на підгрупи за тривалістю захворювання ≤10 років та >10 років.

Визначали загальну оцінку активності хвороби пацієнтом, вираженість ранкової скруті, оцінку болю у хребті, оцінку болючості у суглобах, рухливість у поперековому, попереково-грудному та шийному відділі хребта за 10-бальною шкалою. Для визначення рухливості хребта використовували нижченаведені показники, які оці-

Таблиця 1

Динаміка клініко-лабораторних показників через 6 міс лікування у хворих із периферичною формою АС (без активного синовіту)

Показник	Тривалість захворювання, років			
	≤10 (n=14)		>10 (n=18)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Оцінка активності захворювання пацієнтом, балів	5,85±0,39	2,21±0,45*	3,5±0,50	1,11±0,32*
Оцінка болю у хребті, балів	5,42±0,55	1,50±0,34*	3,61±0,66	0,94±0,29*
Оцінка болю у суглобах, балів	2,85±0,53	1,42±0,33*	3,66±0,56	0,83±0,19*
Оцінка ранкової скрутості у хребті, балів	5,5±0,45	2,14±0,44*	4,11±0,63	1,44±0,42*
Кількість болючих ентезисів, п	1,07±0,61	0,14±0,14	0,72±0,55	0,44±0,31
Кількість болючих суглобів, п	2,71±0,30	1,14±0,21*	3,27±0,40	1,22±0,26*
Відстань між козелком та стіною, балів	1,07±0,46	1,0±0,44	3,94±0,52	3,61±0,55
Ротація шиї, балів	3,5±0,73	2,78±0,74	7,0±0,76	6,05±0,82
Екскурсія грудної клітки, см	3,42±0,61	3,91±0,56	0,88±0,38	1,12±0,42
Бокове згинання, балів	4,71±0,83	3,5±0,83	7,83±0,59	7,0±0,60
Модифікований тест Шобера, балів	6,42±1,05	5,85±1,06	9,22±0,34	8,83±0,42
BASDAI	3,69±0,26	1,50±0,34*	2,92±0,41	0,78±0,19*
BASFI	3,96±0,29	2,11±0,40*	5,71±0,28	4,82±0,34*
BASMI	3,29±0,56	2,62±0,56	5,82±0,45	5,34±0,48
C-реактивний протеїн (CRP), мг/мл	14,50±3,18	4,71±0,83*	8,44±1,61	3,24±0,48*
Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), мм/год	17,35±2,79	10,07±2,15*	12,22±2,60	7,59±0,98

У табл. 1 і 2: *p<0,05 між групами до та після лікування.

Таблиця 2

Динаміка клініко-лабораторних показників через 6 міс лікування у хворих із центральною формою АС

Показник	Тривалість захворювання, років			
	≤10 (n=16)		>10 (n=15)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Оцінка активності захворювання пацієнтом, балів	5,81±0,40	2,25±0,33*	2,93±0,63	0,93±0,29*
Оцінка болю у хребті, балів	6,06±0,35	2,0±0,23*	2,80±0,48	0,8±0,15*
Оцінка ранкової скрутості у хребті, балів	6,0±0,41	2,75±0,41*	3,93±0,78	1,86±0,61*
Кількість болючих ентезисів, п	0,12±0,13	0	0	0
Відстань між козелком та стіною, балів	0,81±0,21	0,68±0,22	3,0±0,53	2,86±0,55
Ротація шиї, балів	3,62±0,71	2,68±0,49	7,66±0,67	7,06±0,82
Екскурсія грудної клітки, см	3,43±0,60	3,87±0,56	0,83±0,34	1,16±0,46
Бокове згинання, балів	4,87±0,76	3,81±0,67	8,66±0,40	7,80±0,62
Модифікований тест Шобера, балів	7,87±0,49	7,18±0,52	9,86±0,09	9,60±0,20
BASDAI	3,55±0,15	1,16±0,13*	1,76±0,30	0,65±0,19*
BASFI	3,85±0,33	2,58±0,30*	5,61±0,20	5,02±0,29
BASMI	3,43±0,39	2,87±0,35	5,84±0,31	5,46±0,40
CRP, мг/мл	14,20±2,99	4,64±0,65*	7,27±1,44	3,93±0,71*
ШОЕ, мм/год	22,40±4,27	11,43±1,12*	11,33±3,50	11,71±0,98*

нювали за 10-бальною шкалою: модифікований тест Шобера, бокове згинання хребта, ротацію шиї і відстань між козелком та стіною (симптом Форестье), а також додатково вимірювали екскурсію грудної клітки. Використано індекси BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index).

Отримані кількісні показники оброблено статистично (Excel 2003) та графічно із визначенням середньої арифметичної величини (M) та помилки середньоквадратичного відхилення (±m) на персональному комп'ютері для кожної групи окремо. Результати вважали статистично значущими при p<0,05.

Результати та їх обговорення

Через 6 міс від початку лікування із застосуванням флурбіпрофену нами отримано оптимістичні результати як у хворих із центральною формою АС (табл. 1), так і з периферичною (табл. 2).

Статистично значуща різниця в групах до та після 6 міс лікування (див. табл. 1) встановлена між показниками оцінки активності захворювання пацієнтом, оцінки болю у хребті, оцінки ранкової скрутості

у хребті, оцінки болю у суглобах, кількості болючих суглобів, величиною CRP.

Достовірне зменшення ШОЕ на фоні лікування виявлено лише у групі з тривалістю лікування ≤10 років, що пов'язано зі зменшенням вираженості запального процесу з часом та низьким вихідним рівнем ШОЕ в цей період захворювання.

Динаміка показників рухливості хребта у групах ≤10 та >10 років тривалості АС не сягає достовірних відмінностей, однак дещо менш виражена, ніж до початку лікування, що свідчить про відсутність значущого впливу проведеної терапії на функціональні можливості хребта. Екскурсія грудної клітки також не збільшується на фоні терапії.

Отримані результати свідчать про високу ефективність терапії, що найбільшою мірою впливає на показники суб'єктивної оцінки больового синдрому у хребті та суглобах, загальної активності хвороби та вираженості запального процесу в суглобах та хребті (за показником оцінки ранкової скрутості у хребті), індексів BASDAI та BASFI, що корелює з показниками активності лабораторних маркерів запалення (CRP). Ефективність терапії за наведеними показниками при зазначеній формі захворювання майже однакова у групах з різною тривалістю АС.

Статистично значуща різниця в наведених групах до та після 6 міс лікування (див. табл. 2) виявлена між показниками оцінки активності захворювання пацієнтом, оцінки болю у хребті, оцінки ранкової скрутості у хребті, величиною ШОЕ та CRP.

Динаміка показників рухливості хребта у групах ≤10 та >10 років тривалості АС хоча й не сягає достовірних відмінностей, однак дещо менш виражена, ніж до початку лікування, що свідчить про відсутність впливу терапії на функціональні можливості хребта. Значущого впливу терапії на екскурсію грудної клітки також не виявлено.

З динаміки кількості болючих ентезисів випливає, що цей показник не має широкої розповсюдженості у зазначеній групі хворих і динаміка його у зв'язку з цим незначна (див. табл. 1, 2).

Отримані результати свідчать про високу ефективність терапії флурбіпрофеном (МАЖЕЗИК-Сановель), що найбільшою мірою впливає на показники суб'єктивної оцінки больового синдрому та вираженості запального процесу у хребті, загальної активності хвороби, що корелює з показниками активності лабораторних маркерів запалення. Ефективність терапії за наведеними показниками при зазначеній формі захворювання майже однакова у групах з різною тривалістю АС.

Висновки

1. Отримані результати свідчать про високу ефективність протизапальної терапії флурбіпрофеном (МАЖЕЗИК-Сановель), що найбільшою мірою впливає на показники суб'єктивної оцінки больового синдрому у хребті, загальної активності хвороби та при периферичній формі АС на вираженість запального процесу в суглобах, що корелює з показниками активності лабораторних маркерів запалення.

2. Ефективність терапії за показниками оцінки активності захворювання, оцінки болю у хребті та суглобах майже однакова у групах із різною тривалістю АС.

3. Вплив протизапальної терапії на показники рухливості хребта в усіх відділах статистично незначущий, що свідчить про відсутність впливу терапії на функціональні можливості хребта.

4. Протизапальна терапія має бути проведена на всіх етапах АС у разі наявності активності запального процесу, яка значимо впливає на показники якості життя, що найчастіше пов'язано з больовим синдромом.

Список використаної літератури

Насонов Е.Л. (1996) Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М-Сити, Москва, 345 с.

Саундерс С., Хиггинс К., Донован С. (1995) Флугалин (Флурбипрофен, Boots Pharmaceuticals): сравнительные критерии эффективности при классических ревматических болезнях. Клинический ревматолог., 2: 50–56.

Силантьева Т.С., Иванова Г.П., Костюченко Т.М. и др. (2013) Флурбипрофен при лечении остеоартроза. Укр. ревматол. журн., 1(51): 26–32.

Amor B., Dougados M., Mijiyawa M. (1990) Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.*, 57(2): 85–89.

Ates M., Hamza M., Seidel K. et al. (2003) Intrathecally applied flurbiprofen produces an endocannabinoid-dependent antinociception in the rat formalin test. *Eur. J. Neurosci.*, 17(3): 597–604.

Amor B., Santos R.S., Nahal R. et al. (1994) Predictive factors for the longterm outcome of spondylarthropathies. *J. Rheumatol.*, 21(10): 1883–1887.

Bishay P., Schmidt H., Marian C. et al. (2010) R-flurbiprofen reduces neuropathic pain in rodents by restoring endogenous cannabinoids. *PLoS One*, 13(5): e10628.

Braun J., Bollow M., Remlinger G. et al. (1998) Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.*, 41(1): 58–67.

Braun J., Sieper J. (2007) Ankylosing spondylitis. *Lancet*, 369(9570): 1379–1390.

Garcia Rodriguez L.A., Jick H. (1994) Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*, 343(8900): 769–772.

Leirisalo-Repo M. (1998) Prognosis, course of disease, and treatment of the spondylarthropathies. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 24(4): 737–751.

Renes J., Donovan S., Higgins C., Saunders C. (1995) *Rheumatology in Europe*, 24(Suppl. 3): 222.

Richy F., Rabenda V., Mawet A., Reginster J.Y. (2007) Flurbiprofen in the symptomatic management of rheumatoid arthritis: a valuable alternative. *Inter. J. Clin. Pract.*, 61(8): 1396–1406.

Seidel K., Hamza M., Ates M. et al. (2003) Flurbiprofen inhibits capsaicin induced calcitonin gene related peptide release from rat spinal cord via an endocannabinoid dependent mechanism. *Neurosci Lett.*, 338(2): 99–102.

van der Heijde D., Calin A., Dougados M. et al. (1999) Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. Assessments in Ankylosing Spondylitis. *J. Rheumatol.*, 26(4): 951–954.

van der Linden S., van der Heijde D. (1998) Ankylosing spondylitis. Clinical features. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 24(4): 663–676.

Роль нестероидных противовоспалительных препаратов при анкилозирующем спондилоартрите

Г.А. Проценко, С.А. Коваленко

Резюме. В работе дана оценка динамики изменений клинико-лабораторных и функциональных показателей у больных с анкилозирующим спондилоартритом на фоне терапии при различных формах и длительности течения заболевания по данным оценочных шкал и гониометрических показателей подвижности позвоночника.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилоартрит, лечение.

Effect of different treatment programs on clinical, laboratory and functional parameters in patients with ankylosing spondylitis

G.O. Protsenko, S.O. Kovalenko

Summary. In present work the dynamics of change clinical, laboratory and functional parameters in patients with ankylosing spondylitis during therapy at various forms and the different duration of the disease were assessed according to the rating scales and indicators goniometric spinal mobility.

Key words: ankylosing spondylarthritis, therapy.

Адреса для листування:

Коваленко Сергій Олександрович
03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
імені академіка М.Д. Стражеска»
НАМН України»

Одержано 21.06.2013

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
МАЖЕЗІК-Сановель. Р.п. МОЗ України № UA/10349/01/01 від 21.12.2009. **Склад.** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг флурбипрофену. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. **Код АТС.** M 01A E 09. **Показання до застосування.** Головний біль, зубний біль, невралгія; дисменорея; невідкладна та довготривала симптоматична терапія при ревматоїдному артриті, остеоартриті, анкілозуючому спондиліті, гострому подагричному артриті, артралгії, артрозі, люмбаго, гострому радикуліті; послаблення болю та запалення після хірургічного втручання,

в посттравматичний період при травмах м'яких тканин, в отоларингології, стоматології. **Побічні ефекти.** Диспепсія, нудота, блювання, діарея, гастропатія; виразка слизової оболонки шлунка, кровотеча; підвищення артеріального тиску, тахікардія, серцева недостатність; анемія; запаморочення, сонливість, астения, депресія; тубулоінтерстиціальний нефрит, набряковий синдром, порушення функції нирок та ін. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Назва та місцезнаходження виробника.** Сановель Ілля Санай ве Тиджарет А.Ш. Проспект Буюк-дере, вулиця Деребою, діловий центр Загра, блок С, 34398 Маслак/Стамбул/Туреччина. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.**

Реферативна інформація

Стресс делает женщин менее привлекательными для мужчин

Ученые из Университета Турку (University of Turku), Финляндия, в ходе изучения взаимосвязи женской привлекательности и иммунологического статуса женщин пришли к некоторым неутешительным выводам по результатам исследования, однако смогли предложить следующую блестящую трактовку своих открытий — женщины с низким уровнем стресса более привлекательны и более фертильны. Согласно полученным данным, сильная иммунная система у женщин, в отличие от мужчин, не ассоциируется с повышенной внешней привлекательностью, что заставило ученых задуматься о существовании других биологических факторов, определяющих женскую красоту в глазах мужчин.

Учеными также выявлено, что женщины с более высоким уровнем кортизола настолько же менее привлекательны для противоположного пола, насколько более привлекательны женщины с низким уровнем этого гормона. Кроме того, установлено, что внешняя привлекательность сигнализирует о более высоком репродуктивном потенциале, поскольку кортизол может негативно влиять на фертильность. Таким образом, менее привлекательные женщины, по всей видимости, менее фертильны из-за повышенного уровня кортизола.

Небольшие периодические выбросы кортизола в кровь являются здоровой и ожидаемой реакцией организма. Однако увеличение количества образующегося гормона в надпочечниках и более частое его поступление в циркулирующее русло крови может быть причиной серьезных проблем со здоровьем,

таких как нарушение углеводного обмена, повышение артериального давления и гипофункция щитовидной железы.

В исследовании изучена женская привлекательность в восприятии противоположного пола с использованием фотографий 52 женщин из Латвии. Снимки были сняты в овуляторную фазу менструального цикла женщин, соответствующую пику женской фертильности. 18 мужчин оценивали привлекательность женщин по представленным фотографиям с использованием оценочной шкалы от 0 до 11 баллов. По результатам рейтинга женщины с самыми низкими уровнями кортизола оказались наиболее привлекательными в глазах мужчин. Полученные данные согласуются с результатами многочисленных исследований о выраженном негативном воздействии стресса на здоровье человека, в частности на функции иммунной системы, сердечно-сосудистой системы, а также на предрасположенность к развитию онкологической патологии. По мнению ученых, внешняя привлекательность женщин может служить неким информационным сигналом о репродуктивном потенциале женщины, обусловленным, в том числе, и уровнем гормона кортизола.

Таким образом, возможно, красота женского лица — это нечто большее, чем эстетика правильных черт и красивого цвета кожи: активность некоторых биологических функций и состояние здоровья, возможно, гораздо сильнее влияют на восприятие красоты, чем нам представлялось до настоящего времени.

Harris N.E. (2013) It's been scientifically proven: stress makes women less attractive to the opposite sex. *Medical Daily*, May 22 (<http://www.medicaldaily.com/articles/15804/20130522.htm>).

Ольга Федорова