

35. Radack K, Deck C. Do NSAID interfere with blood pressure control in hypertensive patient? J. Gen. Intern. Med., 1987, 3, 2, 108-112.
36. Ruoff G.E. The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on hypertension: alternative analgesics for patients at risk. Clin. Ther., 1998, 20(3), 376-385.
37. Toto R.D. The role of prostaglandins in NSAID induced renal dysfunction. J.Rheumatol., 1991, suppl 28, 22-26.
38. Wen S.F. Nephrotoxicities of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J. Formos. Med. Assoc., 1997, 96, 157-171.
39. Whelton A. The celecoxib long-term safety study, celecoxib is associated with less renal toxicity compared to conventional NSAIDs. Arthr.Rheum., 2000, Abstract suppl., 43, 9, 464, 144.
40. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. Am. J. Med., 1999, 106, 31, (5B), 13-24.

**Abstract.**

**Objective.** To assess the effect of selective NSAID Celecoxib on the indices of arterial pressure in RD pts with concomitant arterial hypertension and taking Enalapril.

**Material and methods.** 10 pts (5-RA, 5 - OA) had daily monitoring of arterial pressure, assessment of renal functions against background of Celecoxib and Enalapril therapy.

**Results.** During combined therapy by Celecoxib and Enalapril arterial pressure, levels of creatinine and blood urine, minute diuresis, speed of glomerular filtration was not practically changed. Nevertheless in 3 pts considerable increase of arterial pressure was observed.

**Conclusion.** The majority of pts did not demonstrate negative Celecoxib effect on hypotensive Enalapril properties, the third of pts demonstrated increase of daily monitoring of arterial pressure, no negative effect on renal function was found.

**Key words:** arterial hypertension, daily monitoring of arterial pressure, selective NSAIDs.

Поступила 3.03.02.

УДК: 616.72-08

## ЦЕЛЕБРЕКС В ЛЕЧЕНИИ ВЕРТЕБРОГЕННОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

*Н.П. Шилкина, Н.В. Пизова*

Ярославская государственная медицинская академия

**Резюме.**

Целебрекс в дозе 100-200 мг/сут в течение 14-20 дней назначался 36 больным системной красной волчанкой, имевшим симптоматику хронического болевого вертеброгенного синдрома. Отмечено значительное или умеренное снижение болевого синдрома в 91% случаев (до 1-3 баллов по шкале ВАШ, при начальной интенсивности боли выше 4 баллов). Обезболивающий эффект препарата проявлялся уже на 2 сутки, переносимость была хорошей. Целебрекс рекомендуется для длительного лечения хронического болевого вертеброгенного синдрома у больных с системными поражениями соединительной ткани.

**Ключевые слова:** хронический болевой вертеброгенный синдром, системная красная волчанка, целебрекс.

Системная красная волчанка (СКВ) по "Международной классификации болезней" X пересмотра (Женева, 1997) относится к XIII классу - "Болезни костно-мышечной системы", блоку "Системные поражения соединительной ткани" (M30-M36). СКВ характеризуется полиморфизмом клинических проявлений и неоднородностью иммунных нарушений с преобладающим механизмом аутоагрессии. Современная концепция патогенеза СКВ базируется на представлении о ведущей роли органонеспецифических аутоантител, в частности, антител к фосфолипидам, анти-

нуклеарных и антинейтрофильных цитоплазматических антител, а также белковых клеточных регуляторов, принимающих участие в иммунных реакциях и воспалении, - цитокинов.

Сложные иммунные и аутоиммунные нарушения приводят к хроническому воспалению и болевому синдрому. В эксперименте доказано тесное сопряжение иммунологических и нейроэндокринных влияний. Выявлена достоверная корреляционная связь между порогом боли и иммунным ответом [1]. Определены общие для нервных и иммунокомпетентных клеток молекулярные рецепторы, через которые осуществляется сочетанная регуляция контроля боли и иммунных реакций.

Поражения суставов в виде неэрозивного артрита входят в критерии СКВ, предложенные Американской Рев-

Адрес для переписки:

150000, Ярославль,

ул. Республиканская, 39-21

тел.: (8-0852) 47-54-04, 47-75-55



матологической Ассоциацией (АРА). Артралгии встречаются практически у всех больных СКВ. Боль в одном или нескольких суставах может продолжаться от нескольких минут до нескольких дней. У ряда больных боль приобретает стойкий упорный характер, нарушая их качество жизни. Одна из распространенных жалоб таких больных - боль в спине, причиной которой являются вовлечение в воспалительный процесс сочленений ребер и позвоночника. Вертеброгенный болевой синдром включает спондилогенный и корешковый, в генезе которых основную роль играет фактор периферического воспаления. Нередко имеет место сочетание основного процесса с остеохондрозом и остеопорозом.

Длительное течение СКВ приводит к тому, что боль постепенно утрачивает свою защитную физиологическую функцию. Условно выделяют два основных типа боли - ноцицептивную, которая возникает при стимуляции ноцицепторов (nocens - вредный) - болевых рецепторов свободных неинкапсулированных нервных окончаний, и нейропатическую, которая возникает при повреждении или дисфункции чувствительных нервных волокон. Соответственно типам болей различают соматогенные и нейрогенные болевые синдромы.

Нейрогенные синдромы связаны с морфофункциональными изменениями в периферических нервных волокнах или ЦНС, к ним можно отнести вертеброгенные болевые синдромы компрессионного и рефлекторного характера. Соматогенные болевые синдромы формируются под влиянием непосредственного повреждения тканей (воспаление, травма, ишемия). К соматогенным болевым синдромам относят артриты и миофасциальные синдромы.

В результате воздействия различных химических веществ, или аллогенов, выделяющихся в месте повреждения, активируются ноцицепторы, которые передают сигналы через специфические болевые проводники - немиелинизированные афферентные С-волокна. Среди аллогенов ведущее место занимают нейрхимические медиаторы боли - простагландины, кинины, гистамин, серотонин, оксид азота, ацетилхолин, ионы кальция и аденозин. В очаге воспаления может генерироваться и спонтанная электрическая активность, обуславливающая стойкий болевой синдром.

Импульсы от рецепторов по чувствительным волокнам передаются в задний рог спинного мозга. Аксоны чувствительных клеток заднего рога образуют спиналоталический путь, который передает болевую афферентацию к зрительным буграм, а от них - к различным участкам головного мозга. При передаче импульсов в одной части волокон используется серотонин, в другой - норадреналин. В связи с этим следует отметить, что в регуляции боли принимают участие и неопиоидные рецепторно-гуморальные системы - адренергическая, серотонинергическая и ГАМК-ергическая [2,3,5].

В регуляции боли участвуют также эндогенные противоболевые системы - опиоидные и неопиоидные. Ответственными за развитие анальгезии являются прежде всего опиоидные мю-рецепторы, с которыми взаимодействуют эндогенные опиоиды (эндорфины) и экзогенные препараты.

Таким образом, в формировании болевого синдрома при СКВ участвуют оба вида боли - ноцицептивная и нейропатическая, при этом формируется патологическая алгическая система на фоне недостаточности тормозных эндогенных механизмов ноцицепции.

В последние годы все большее внимание уделяется

провоспалительным простагландинам, накопление которых коррелирует с интенсивностью воспаления и гипералгезий. Однако простагландины сами не являются модуляторами боли, они лишь повышают чувствительность ноцицепторов к различным стимулам. Простагландины как бы приводят нормальные ("молчаливые") ноцицепторы в такое состояние, что они легко возбуждаются при различном воздействии.

Купирование болевого вертеброгенного синдрома при СКВ должно идти по следующим направлениям:

- подавление синтеза медиаторов воспаления - простагландинов
- ограничение поступления ноцицептивной импульсации из зоны повреждения в ЦНС
- активизация деятельности противоболевой системы.

Регуляция продукции простагландинов, участвующих в обеспечении нормальной (физиологической) функциональной активности клеток, и простагландинов, индуцирующих развитие воспаления и боли, осуществляется с помощью фермента - циклооксигеназы (ЦОГ). В начале 90-х годов было обнаружено существование изоформ ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

ЦОГ-1 рассматривается как "конституциональный" фермент, который экспрессируется во всех клетках и регулирует синтез простагландинов, управляющих активностью нормальной клетки. Эти простагландины играют защитную роль.

ЦОГ-2 (регулируемая) в физиологических условиях присутствует в тканях в крайне низких концентрациях, и в покоящейся клетке практически не обнаруживается, но на фоне воспаления, боли и лихорадки ее уровень резко возрастает. При хроническом воспалении уровень ЦОГ-2 также возрастает в разных клетках и тканях параллельно с гиперпродукцией простагландинов, вовлеченных в процессы воспаления, митогенеза и клеточной пролиферации.

Доказано, что активность ЦОГ-2 в развитии гипералгезий, действительно, играет большую роль. При гипералгезии имеет место гиперпродукция данного фермента в очаге воспаления, а также его экспрессия в спинном мозге. Обобщенные данные показали, что ЦОГ-2 mРНК может индуцироваться в спинном мозге после развития периферического воспаления. В.А. Насонова показала [4], что при периферическом воспалении в спинномозговой жидкости повышается уровень простагландинов, которые проявляют чрезвычайную чувствительность к ингибции ЦОГ-2 в трансмиссии болевого импульса в ЦНС. ЦОГ-2 индуцирует все участки прохождения болевого импульса - локальный, спинальный и центральный.

Лекарственные препараты с анальгетической активностью подразделяются на периферические, действующие на ноцицепторы в очаге поражения, и центральные, влияющие на передачу нервного импульса в ЦНС. Основными инактиваторами аллогенов являются ингибиторы синтеза простагландинов, которые относятся к группе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Главным механизмом противовоспалительного действия НПВП считается подавление синтеза простагландинов в различных тканях за счет подавления активности фермента - ЦОГ.

Первым представителем несалицилатных НПВП был фенилбутазон, затем - индометацин. В настоящее время в класс традиционных НПВП входят около 20 лекарственных средств.

Условно НПВП подразделяются на короткоживущие [6 часов] и длительноживущие (более 6 час).



Среди побочных эффектов НПВП, которые ингибируют и ЦОГ-1, и ЦОГ-2, следует отметить: поражения желудочно-кишечного тракта (диспепсия, эрозия, язвы, которые могут осложняться кровотечением), почек, бронхов, сердца, а также отрицательное влияние на микроциркуляцию и агрегацию тромбоцитов. Образование НПВП-индуцированных язв обусловлено альтерацией в выработке слизистой желудка защитных простагландинов E (гастропротекторов) и простаглицина. Ингибируя этот механизм за счет блокады ЦОГ-1, НПВП нарушают нормальный баланс между желудочно-кишечной защитой и повреждением в пользу повреждения.

Открытие ЦОГ-2 послужило стимулом к поиску селективных ингибиторов этого фермента, которые сохраняли бы положительные терапевтические свойства современных НПВП, но были бы менее токсичными. Последнее время изучается роль ЦОГ-2 не только в развитии воспаления, но и таких процессов, как злокачественная трансформация клеток, в связи с подавлением роста опухолевых клеток и индукции апоптоза. Специфические ингибиторы ЦОГ-2 рекомендованы для лечения семейного аденоматозного полипоза кишечника; имеются сведения, что эти препараты подавляют апоптоз нейронов и эффективны при болезни Альцгеймера.

Представителем класса специфических ингибиторов ЦОГ-2 является препарат целебрекс (целекоксиб), который не оказывает значимого действия на ЦОГ-1, ингибируя только ЦОГ-2. Препарат включен в стандарт лечения остеоартроза в США, разрешен к клиническому применению для лечения остеоартроза и ревматоидного артрита в 78 странах мира, включая Россию.

В настоящей работе поставлена цель: определить возможность расширения спектра применения специфического ингибитора ЦОГ-2 препарата целебрекс и его использования для коррекции хронического вертеброгенного болевого синдрома у больных СКВ.

Проанализированы результаты обследования 74 больных СКВ женщин в возрасте от 20 до 50 лет. Диагноз соответствовал критериям АРА. Методы обследования включали исследование иммунного статуса с определением спектра антител, включая антитела к нативной ДНК, к кардиолипину, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, IgM и IgA ревматоидные факторы, циркулирующие иммунные комплексы, криоглобулины, субпопуляции лимфоцитов. Для уточнения активности процесса проводилось исследование фактора фон Виллебранда, концентрации С-реактивного протеина, фактора некроза опухоли-альфа. Осуществлялось исследование микроциркуляторного русла и системы гемостаза с помощью изучения спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов и коагуляционного гемостаза, активности фибринолиза и антикоагуляционных систем. Обследование позвоночника включало клинико-инструментальное исследование с использованием рентгенографического и ядерномагнитно-резонансного методов. Объективизация выраженности болевого синдрома осуществлялась с помощью визуальной аналоговой шкалы - ВАШ (максимальное значение 10 баллов).

В данной группе больных СКВ часто выявлялся суставно-мышечный синдром в виде полиартралгий (68%), миалгий (61%), полиартрита (32%). Среди обследованных пациенток отмечался также вертеброгенный синдром. Так, хронический болевой вертеброгенный синдром имел место у 51 больной (69%), из них у 63% он был умеренно выраженным. Практически у половины обследованных (49%) в патологический процесс вовлекался весь позвоночный

столб. Так, среди этих больных вертеброгенный синдром на шейном уровне регистрировался в 30,6% случаев, на грудном - в 53,1%, на поясничном - в 55,1% наблюдений. В большинстве случаев отмечалось сочетанное поражение нескольких отделов позвоночника.

Корешковый синдром на различных уровнях встречался со следующей частотой: на шейном уровне - у 24%, на грудном - у 26% и на поясничном уровне - у 67% больных.

На рентгенограммах позвоночника выявлялись 3 группы изменений. Первая - симптомы, характеризующие нарушение статики позвоночника: выпрямление лордоза (40%), сколиоз (20%) и нестабильность позвонков (67%); вторая группа - местные симптомы, такие как сужение межпозвонковой щели (93%), образование краевых разрастаний - остеофитов (60%), краевой склероз (47%); третья - наличие остеопороза тел позвонков (20%).

Все пациентки, включенные в исследование, оценивали болевой синдром по визуальной аналоговой шкале выше 4 баллов. Назначение целебрекса 36 больным в дозе 100-200 мг/сут в течение 14-20 дней приводило к значительному уменьшению вертеброгенного болевого синдрома у 51% пациенток и умеренно выраженному снижению болевого синдрома в 40% случаев. Выявленность боли к концу исследования колебалась от 1 до 3 баллов по ВАШ.

Начало действия целебрекса отмечалось уже на 2-е сутки после приема препарата. Одновременно имело место уменьшение болей в суставах и исчезновение отека суставов при наличии полиартрита, отмечалась регрессия мышечно-тонического и миофасциального синдромов. Препарат был рекомендован для более длительной поддерживающей терапии у 25 больных СКВ с вертеброгенным синдромом.

Ни у одной из исследуемых пациенток не было выявлено серьезных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, периферической крови, почек. Определение спонтанной и стимулированной агрегации и адгезии тромбоцитов и показателей расширенной коагулограммы не выявило отрицательного влияния препарата на систему свертывания крови.

У одной больной отмечалась бессонница.

Наш небольшой опыт применения препарата целебрекс у больных ревматического профиля включал также его использование при болевых синдромах при системной склеродермии, полимиозите, некоторых формах системных васкулитов с положительным эффектом.

Препарат был использован в комплексной терапии других заболеваний ревматического профиля. Как показывает наш опыт, при выраженности миофасциального синдрома рекомендуется его сочетание с миорелаксантами. Для коррекции сосудистых нарушений, постоянно сопровождающих вертеброгенный синдром у больных СКВ, была разработана схема сочетанной терапии с препаратами из группы ангиопротекторов и метаболических нейропротекторов, а также анксиолитиков.

#### Выводы:

1. Целебрекс может быть использован для лечения хронического вертеброгенного синдрома у больных системной красной волчанкой.

2. Следует расширить спектр применения целебрекса при заболеваниях ревматического профиля, включив препарат в комплексное лечение больных с системной склеродермией, полимиозитом и хроническими болевыми синдромами при системных васкулитах.

3. Выявлено положительное влияние препарата в

плане регресса мышечно-тонического и миофасциального синдромов.

4. Не отмечено отрицательного влияния целебрекса на показатели тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза.

5. Препарат хорошо переносится больными и может

быть рекомендован для длительной поддерживающей терапии.

6. Рекомендована сочетанная терапия целебрексом с миорелаксантами, ангио- и нейропротекторами, а также анксиолитиками.

#### ЛИТЕРАТУРА.

1. Ананьева Л.П., Балабанова Р.М. Лечение анальгетиками центрального действия хронического болевого синдрома при заболеваниях костно-мышечной системы. *Consilium medicum*, 2001, 9, 428-432.
2. Насонов Е.Л. Анальгетические эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: баланс эффективности и безопасности. *Consilium medicum*, 2001, 5, 209-215.
3. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарт лечения. *Русский медицинский журнал*, 2001, 7-8, 265-270.
4. Насонова В.А. Проблема остеоартроза в начале XXI века. *Consilium medicum*, 2000, 6, 244-248.
5. Шухов В.С. Практические рекомендации по рациональной фармакотерапии распространенных болевых синдромов в амбулаторной практике. *Клин. фармакол. терап.*, 2001, 10 (5), 67-74.

#### Abstract.

Celebrex in dosage of 100-200mg/day for 14-20 days was prescribed to 36 SLE pts with symptoms of chronic painful vertebrogenic syndrome. Considerable or moderate lessening of pain syndrome was noticed in 91% of cases (up to 1-3 point by VAS with initial pain more than 4 points). Analgetic effect of the drug was demonstrated already on the 2nd day, the safety was good. Celebrex was recommended for long-term treatment of chronic painful vertebrogenic syndrome in pts with systemic lesions of connective tissue.

**Key words:** chronic pain vertebral syndrome, systemic lupus erythematosus, Celebrex.

Поступила 3.03.02.

УДК: 616.72-08-031.84

## ТИЗОЛЬ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В ЛОКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Л.А. Соколова

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

#### Резюме.

**Цель.** Оценить терапевтическую активность тизоля и его соединений при локальной терапии ревматоидного артрита (РА).

**Материалы и методы.** 90 больных РА 2-3 степени активности (72 жен, 18 муж) в возрасте от 41 до 54 лет. Исследование проводилось методом двойного слепого, контролируемого сравнения эффективности 10-дневного применения чистого тизоля, тизоля с диклофенаком (1%) и плацебо (вазелин). Транскутанная проходимость тизоля определялась методом масс-спектрометрии синовиальной жидкости.

**Результаты.** Отмечена положительная динамика суставного синдрома на фоне применения препаратов тизоля: снижение боли, продолжительности и выраженности утренней скованности, уменьшение экссудативных проявлений, увеличение силы сжатия кисти; величина СОЭ не изменилась. Диклофенак усиливал анальгетическое действие тизоля. Методом масс-спектрометрии продемонстрировало десятикратное увеличение содержания титана в синовиальной жидкости после 10-дневного применения препаратов тизоля.

**Заключение.** Полученные результаты подтверждают эффективность локального лечения суставного синдрома при активном РА препаратами тизоля. Диклофенак натрия в сочетании с тизолем усиливал анальгетический эффект. Удобство применения гелевого состава, эффективность лечения, хорошая переносимость и доступность препарата позволяет рекомендовать препараты тизоля для лечения воспалительных заболеваний суставов.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, титан, тизоль, локальная терапия.

Основу современной терапии больных ревматическими воспалительными заболеваниями составляют лекарственные средства, причем заметная роль отводится их местному применению [1]. Достоинствами локальных методов лечения являются направленность воздействия (непосредственно на воспаленный сустав), хорошая переноси-

мость и возможность уменьшения количества препаратов, применяемых внутрь или в инъекциях [7, 9].

Уральскими учеными разработан и внедрен в медицинскую практику новый гелевый препарат тизоль (аквакомплекс глицеросольвата титана). Титан, входящий в состав тизоля, относится к жизненно важным микроэlemen-