

НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

УДК: 616. 72-002. 77-08

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РАПТЕНА РАПИД В ЛЕЧЕНИИ СУСТАВНОГО СИНДРОМА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ*

А.Б.Зборовский, Б.В.Заводовский, Л.И.Деревянко

Лаборатория методов лечения заболеваний суставов (зав. - канд.мед.наук Б.В.Заводовский) Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной ревматологии, г. Волгоград (дир. - акад. РАМН А.Б.Зборовский) РАМН, кафедра госпитальной терапии Волгоградской медицинской академии (ректор - акад. РАМН В.И.Петров), Муниципальное медицинское учреждение клиническая больница скорой медицинской помощи № 25 г.Волгограда (гл. врач Л.А.Попов)

Резюме

Цель исследования - изучить клиническую эффективность раптена рапид, его влияние на активность воспалительного процесса, показатели иммунитета при ревматоидном артрите по сравнению с другими широко применяемым НПВП: диклофенаком натрия, индометацином, ибупрофеном, а также уточнить механизм действия данных препаратов. В исследование было включено 110 больных РА, которые были разделены на 4 группы. Пациенты 1 группы получали раптен рапид (n=50), второй - диклофенак натрия (n=20), третьей - индометацин (n=20), 4-й - ибупрофен (n=20). В результате исследования выяснено, что раптен рапид эффективно снимает болевой синдром при ревматоидном артрите, не уступает другим противовоспалительным препаратам по анальгетическому и противовоспалительному эффекту, позитивному влиянию на лабораторные признаки воспаления, оказывая при этом более быстрый анальгетический эффект, проявляющийся в среднем на 2 суток быстрее, чем у других НПВП. Частота побочных эффектов при применении раптена рапид достоверно не отличается от других НПВП. Раптен рапид обладает иммуномодулирующим действием, проявляющемся в снижении уровня сывороточного IgA, снижении активности 5'нуклеотидазы в лимфоцитах, нейтрофилах, моноцитах и миелопероксидазы в моноцитах.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, раптен рапид, нестероидные противовоспалительные препараты, болевой синдром, иммуномодулирующее действие.

Введение

Среди воспалительных заболеваний суставов ревматоидный артрит (РА) занимает первое место по распространённости. Заболеваемость РА в разных странах мира различна, но в целом она регистрируется с частотой от 0,6 до 1,3% [2, 9], а для некоторых возрастных групп и выше. Среди лиц в возрасте не моложе 35 лет в Англии РА страдают 1,6%, в Германии - 2,4%, в Швейцарии - 1,5%. Тяжесть состояния больных РА обусловлена прогрессирующим полиартритом, часто приводящим больных к стойкой нетрудоспособности. В лечении РА важное место занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Целью

их назначения при данном заболевании является купирование болевого синдрома, улучшение субъективного состояния больных, снижение лабораторных признаков воспаления. Новым препаратом для лечения РА является раптен рапид производства компании «Немофарм», представляющий собой диклофенак калия. Целью настоящего исследования было изучить клиническую эффективность раптена рапид, его влияние на активность воспалительного процесса и показатели иммунитета по сравнению с другими широко применяемыми НПВП: диклофенаком натрия, индометацином, ибупрофеном, а также уточнить некоторые механизмы действия данных препаратов.

Материалы и методы

В исследование было включено 110 больных РА - 87 женщин и 23 мужчин в возрасте от

* Работа заняла первое место на национальном конкурсе «Современные таблетированные анальгетики и острая боль различной локализации»

16 до 74 лет. Средний возраст больных составлял $43,24 \pm 2,17$ лет. Больные были разделены на 4 группы. Пациенты 1 группы получали раптен рапид ($n=50$) в дозе 150 мг/сутки первые 2 дня и 100 мг/сутки в последующие дни. Больные 2-й группы получали диклофенак натрия ($n=20$) в средней дозе $143,9 \pm 6,81$ мг/сут, 3-й - индометацин ($n=20$) в средней дозе $134,3 \pm 8,50$ мг/сут, 4-й - ибупрофен ($n=20$) в средней дозе $1092,3 \pm 73,78$ мг/сут. Больные различных групп достоверно не отличались друг от друга по выраженности суставного синдрома, характеру течения, степени ФНС, активности, R-стадии заболевания.

Эффективность проводимой терапии оценивалась с помощью объективных и субъективных критериев. У каждого пациента до и после исследования определялись: суставной индекс, индекс Лансбури, индекс общей боли, число пораженных суставов, функциональный индекс Ли, счет боли, индекс припухлости, длительность утренней скованности в соответствии с рекомендациями, приведенными в соответствующих руководствах [4], поддерживающая доза гормонов (мг в пересчете на преднизолон), СОЭ, гемоглобин, длительность госпитализации, время, необходимое для купирования острого болевого синдрома.

Исследовались иммунологические параметры, отражающие показатели гуморального (IgM, IgG, IgA, титр ревматоидного фактора (РФ)) и клеточного иммунитета (активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в лимфоцитах, натрий-калиевой АТФ-азы (АТФ-аза) в нейтрофилах и лимфоцитах, миелопероксидазы (МП) в нейтрофилах и моноцитах, 5'нуклеотидазы (5НТ) в нейтрофилах и моноцитах. Активность ферментов определялась в мазках периферической крови гистохимическими методами. МП - методом Грехема с использованием в качестве субстрата а-нафтола [8], 5НТ и АТФ-аза - методом Вахштейна и Мейзель с солями свинца [1], СДГ - методом Нахласа в модификации Р.П.Нарцисова [7]. Активность фермента определялась с использованием гистохимического коэффициента, определяемого в соответствии с принципом Астальди [7].

Учитывалась субъективная оценка лечения врачом и пациентом в баллах по 5-бальной шкале (5 - значительное улучшение, 4 - улучшение, 3 - незначительное улучшение, 2 - без эффекта, 1 - ухудшение состояния).

При осмотре пациента регистрировались любые побочные явления (характер, выражен-

ность, тяжесть). Переносимость оценивалась по числу и выраженности отмеченных побочных эффектов, количеству больных, выбывших в связи с ними из исследования, а также оценок на основании переносимости препарата исследователем и пациентом.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета «Statistica для Windows».

Результаты и их обсуждение

Данные о влиянии раптена рапид на выраженность суставного синдрома приведены в таблице 1. Из таблицы видно, что все назначаемые препараты вызвали достоверное снижение суставного индекса, индекса общей боли, индекса Лансбури, функционального индекса Ли, количества пораженных суставов, счета боли, индекса припухлости, длительности утренней скованности, СОЭ. В то же время назначение НПВП не позволяло снизить поддерживающую дозу глюкокортикостероидов, что говорит о том, что данные препараты влияют на разные звенья патогенеза РА. Во всех четырех группах наблюдалось некоторое увеличение уровня гемоглобина, однако, оно не было статистически достоверным.

В механизме действия НПВП важное значение придается их влиянию на клетки иммунной системы. Данные препараты снижают фагоцитарную активность нейтрофилов, макрофагов, тормозят их миграцию в очаг воспаления, ингибируют выработку провоспалительных цитокинов и медиаторов [3, 16]. Функция иммунных клеток тесно связана с внутриклеточным содержанием в них некоторых ферментов. В связи с этим мы изучили влияние НПВП на активность некоторых энзимов в лимфоцитах, нейтрофильных гранулоцитах и предшественниках тканевых макрофагов - моноцитах. Изучалось также влияние НПВП на показатели гуморального иммунитета. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Из таблицы видно, что раптен рапид, диклофенак натрия, индометацин, но не ибупрофен вызвали достоверное снижение активности 5НТ ниже границ нормы во всех клетках крови. Дефицит данного фермента в мононуклеарных клетках сопровождается такими состояниями как вариабельный иммунодефицит, сцепленная с полом гипогаммаглобулинемия [6]. По данным других авторов, снижение активности 5НТ в лимфоцитах, в основном, сопровождается нарушениями Т-клеточного звена иммунитета [18]. Таким образом, нами был обна-

ружен факт влияния НПВП на клеточное звено иммунитета, что совпадает с данными литературы. Так, сообщается о повышении количества CD8+ Т-лимфоцитов, снижении уровня РФ под влиянием терапии НПВП [13], изменении ответа лимфоцитов на митогены [11, 14, 17]. Cush и соавт. полагают, что НПВП оказы-

ет переход макрофага из состояния покоя в состояние активации. Вместе с энзимными сдвигами при активации фагоцита происходит увеличение на его мембране концентрации HLA антигенов класса II, вырабатывается интерлейкин 1 [5]. Полученные результаты говорят о нормализующем влиянии раптена рапид

Таблица 1.

Влияние НПВП на интенсивность болевого синдрома

Показатель	Раптен рапид	Диклофенак натрия	Индометацин	Ибупрофен
	I n=50	II n=20	III n=20	IV n=20
Суставной индекс	22,91±2,12 13,98±2,02*	23,84±2,71 14,03±1,98*	28,4±2,9 14,6±2,3*	33,75±5,3 22,08±4,71*
Индекс Лансбури	101,37±4,82 82,17±4,47*	105,19±6,35 83,14±6,48*	101,37±7,90 82,17±7,25*	106,58±9,59 77,66±7,93*
Общая боль	2,50±0,068 1,47±0,069*	2,57±0,09 1,49±0,08*	2,51±0,11 1,48±0,12*	2,67±0,10 1,58±0,10*
Число пораженных суставов	19,76±1,05 16,28±0,95*	20,18±1,25 16,34±1,13*	22,60±2,37 17,66±1,62*	24,40±2,44 15,40±1,62*
Функциональный индекс Ли	15,38±0,80 9,26±0,58*	16,19±1,01 10,11±0,99*	17,06±1,13 11,40±0,97*	15,66±1,34 9,16±0,96*
Счет боли	29,26±2,08 16,97±1,25*	33,13±3,12 19,24±2,08*	40,26±5,12 21,80±3,12*	44,58±5,80 18,08±2,55*
Индекс припухлости	15,31±1,84 7,41±1,18*	16,11±1,98 8,42±2,08*	18,26±2,79 9,80±2,17*	18,66±2,53 9,00±1,83*
Длительность утренней скованности (ч)	2,24±0,37 1,39±0,27*	3,01±0,48 1,73±0,29*	3,93±1,14 2,78±0,86*	3,50±0,37 1,91±0,21*
Доза гормонов (мг в пересчете на преднизолон)	6,25±1,02 6,08±1,68	5,33±1,19 5,18±1,05	4,84±1,18 10,25±5,00	7,34±2,02 5,30±1,38
СОЭ (мм/ч)	40,06±1,94 28,09±1,51*	39,61±2,04 26,57±1,94*	36,14±2,86 29,42±2,66*	37,16±4,1 22,58±3,6*
Гемоглобин (г/л)	127,2±2,0 128,9±1,67	130,9±3,0 131,5±2,33	128,9±4,0 131,5±3,34	126,5±3,34 132,5±2,67

Примечание: верхняя строка - до лечения, нижняя строка - после лечения

* - достоверная динамика на фоне лечения

вают гораздо более глубокий эффект на ревматоидный процесс, чем считалось до настоящего времени [12]. Очевидно, изменение активности 5НТ в клетках крови отражает сдвиги в иммунной системе, которые обнаружили исследователи другими методами.

Раптен рапид и диклофенак натрия, но не индометацин и не ибупрофен, вызывали снижение активности МП в моноцитах. Увеличенное содержание данного энзима характеризу-

ет диклофенака натрия на функцию мононуклеарных фагоцитов. Данный факт интересен в связи с тем, что эрозирование суставного хряща при РА происходит при непосредственном участии паниуса, который состоит из клеток макрофагального ряда. Исходя из полученных данных, представляется теоретически возможным угнетение разрушения суставного хряща под влиянием диклофенака натрия или калия. Хотелось бы отметить в этой связи влияние

НПВП на функцию хондроцитов. Известно, что все НПВП по влиянию на процессы биосинтеза хряща делятся на 3 группы: оказывающие стимулирующие действие (сургам, парацетамол), нейтральное (диклофенак, пироксикам и ибупрофен), угнетающее (аспирин, индометацин, реопирин). Таким образом, раптен рапид, угнетая активность мононуклеарных фагоцитов и не оказывает угнетающего действия на обменные процессы в хрящевой ткани, обладает существенными преимуще-

нию митохондрий, нарушению выработки АТФ, угнетению ферментов цикла Кребса [15]. Есть данные о том, что диклофенак натрия способен тормозить ряд энзимов, принимающих участие в развитии воспалительного процесса, в том числе лизосомальных гидролаз. Имеются сведения об угнетении им нейтральной протеазы, выделенной из человеческих гранулоцитов [10]. Согласно нашим данным, у больных всех четырех групп не наблюдалось снижения активности СДГ и АТФ-азы в клетках

Таблица 2.
Влияние НПВП на показатели клеточного и гуморального иммунитета

Показатель	Раптена рапид	Диклофенак натрия	Индометацин	Ибупрофен
	I n=50	II n=20	III n=20	IV n=20
IgM (г/л)	0,60±0,055 0,69±0,045	0,58±0,08 0,59±0,09	0,48±0,11 0,74±0,036	0,58±0,074 0,64±0,074
IgG (г/л)	11,46±0,35 10,82±0,26	10,14±0,29 10,01±0,24	8,58±0,372 9,33±0,43	12,86±0,36 11,12±0,73
IgA (г/л)	1,79±0,066 1,52±0,069*	1,81±0,059 1,54±0,065*	1,66±0,092 1,65±0,092	1,97±0,06 1,71±0,11
РФ (ср.геом.титр)	2,77±0,33 2,62±0,25	3,14±0,60 3,05±0,49	4,33±0,75 2,66±0,61	4,50±0,71 4,50±0,42
СДГ в лимфоцитах	25,65±1,12 24,48±1,11	23,19±1,74 23,08±1,41	20,73 ± 1,95 20,16 ± 1,94	25,39 ± 1,89 24,91 ± 2,16
АТФ-аза в нейтрофилах	47,41±3,11 48,06±2,89	34,10±2,34 33,12±1,97	18,45±1,84 19,24±1,77	51,0±4,3 44,6±3,6
АТФ-аза в лимфоцитах	26,17±2,62 28,40±2,66	14,18±1,73 15,01±2,56	12,28±1,04 11,89±1,55	16,90±5,09 14,70±2,1
МП в нейтрофилах	199,2±0,44 199,2±0,49	199,4±0,46 199,5±0,38	198,2±0,47 200,5±1,01	200,0±0,48 200,0±0,48
МП в моноцитах	150,61±1,85 140,51±2,09*	151,4±1,68 139,7±1,84*	153,7±4,86 140,8±4,78	159,25±1,84 146,75±2,77
5НТ в нейтрофилах	70,77±7,73 46,22±4,56*	71,13±8,49 45,10±6,13*	74,22±15,55 47,22±12,48*	65,25±12,59 75,00±14,20
5НТ в лимфоцитах	86,33±9,58 57,05±5,14*	91,85±12,34 59,03±7,14*	96,44±20,81 63,00±14,16*	79,00±14,97 86,25±15,10
5НТ в моноцитах	68,19±6,92 46,00±4,25*	67,14±7,31 44,08±5,12*	72,00±16,19 46,44±11,94*	54,00±6,36 68,75±12,69

Примечание: верхняя строка - до лечения, нижняя строка - после лечения
* - достоверная динамика на фоне лечения

ствами перед другими НПВП, назначаемыми при РА.

В механизме действия некоторых НПВП, таких как ацетилсалициловая кислота, бутадион, важное место принадлежит разобщению окислительного фосфорилирования, поврежде-

крови, что говорит о том, что индометацин, диклофенак натрия, раптен рапид и ибупрофен имеют иной, отличный от салицилатов и производных пиразолона, механизм действия. Вероятно, эти препараты в большей степени ингибируют выработку простагландинов путем

блокирования активности циклооксигеназ [19].

У больных всех 4 групп не наблюдалось достоверной динамики концентрации иммуноглобулинов M,G и ревматоидного фактора. У больных, получавших раптен рапид и дикло-

ший. Наиболее высокую субъективную оценку получил раптен рапид, однако различия с другими группами были недостоверны. Достоверно не отличалась и длительность нахождения больных в стационаре. Однако, при при-

Таблица 3.

Сравнительная оценка эффективности и переносимость НПВП.

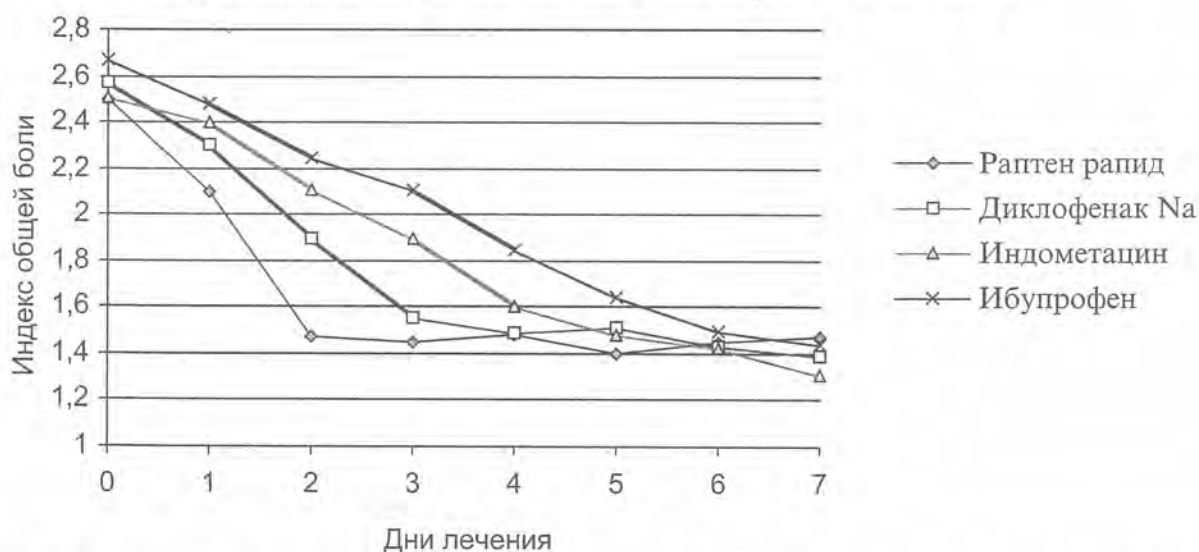
Показатель	Раптен рапид I n=50	Диклофенак -натрия II n=20	Индомета- цин III n=20	Ибупрофен IV n=20
Субъективная оценка врача	4,13±0,42	4,08±0,35	4,02±0,29	3,85±0,32
Субъективная оценка пациента	4,25±0,38	4,20±0,34	3,98±0,37	3,74±0,34
Время, необходимое для купирования острого болевого синдрома	2,05±0,31	3,4±0,48*	4,7±0,37*	6,7±0,51*
Длительность госпитализации	28,82±1,78	25,41±3,88	22,68±2,45	30,69±5,80
Частота побочных эффектов (%)	4 (8%)	2 (10%)	3 (15%)	1 (5%)

* - достоверные различия с группой 1.

фенак натрия, было отмечено достоверное снижение уровня IgA, что подтверждает данные об иммуномодулирующем действии данных препаратов.

менении раптена рапид наблюдалось достоверно более быстрое купирование острого суставного синдрома по сравнению с другими препаратами (рис. 1).

Рисунок 1. Динамика болевого синдрома на фоне лечения НПВП



При изучении сравнительной эффективности 4-х препаратов были получены следующие результаты (табл. 3): во всех 4 группах и врач и больной чаще оценивали эффект от проводимой терапии как хороший и очень хоро-

При оценке переносимости НПВП были получены следующие результаты: наилучшей переносимостью отличался ибупрофен, наихудшей - индометацин (частота побочных эффектов - 5 и 15% соответственно). По данному

показателю раптен рапид занимал промежуточное место среди этих препаратов. Побочные эффекты последнего встречались у 4 пациентов (8% случаев) и достоверно не отличались от отмеченных при применении диклофенака натрия. У 3 больных, получавших раптен рапид, имели место нерезко выраженные диспепсические расстройства, у 1 - аллергическая реакция в виде крапивницы.

Таким образом, раптен рапид может быть успешно использован при лечении суставного синдрома при РА как препарат, обладающий быстрым и выраженным обезболивающим и противовоспалительным эффектом.

Выводы:

1. Раптен рапид является новым НПВП, эффективно снимающим болевой синдром при ревматоидном артрите.
2. Раптен рапид не уступает другим противовоспалительным препаратам по анальгетическому, противовоспалительному эффекту, позитивному влиянию на лабораторные признаки воспаления.

3. Раптен рапид по сравнению с другими НПВП оказывает более быстрый анальгетический эффект, проявляющийся в среднем на 2 суток быстрее, чем у других НПВП.
4. Частота побочных эффектов при применении раптена рапид достоверно не отличается от других НПВП. Побочные эффекты раптена-рапид нерезко выражены и в большинстве случаев не требуют отмены препарата.
5. Раптен рапид обладает иммуномодулирующим действием, проявляющемся в снижении уровня сывороточного IgA, снижении активности 5'нуклеотидазы в лимфоцитах, нейтрофилах, моноцитах и миелопероксидазы в моноцитах.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Бутенко З.А., Глузман Д.Ф., Зак К.П. Цитохимия и электронная микроскопия клеток крови и кроветворных органов. Киев. «Наукова думка», 1978, 248.
2. Внутренние болезни: Лекции для студентов и врачей. Под ред. Шулуто Б.И. Л., 1992, 592.
3. Воспаление. Руководство для врачей. Под ред. В.В.Серова, В.С.Паукова. М., Медицина, 1995, 640.
4. Дормидонтов Е.Н., Коршунов Н.И., Фризен Б.Н. Ревматоидный артрит. М., Медицина, 1981, 176.
5. Иммунология. Под ред. У.Пола: Пер. с англ.: М., Мир, 1987, Т. 1, 480.
6. Клиническая иммунология и аллергология. Под ред. Л.Йегера. Пер. с нем. М., Медицина, 1990, Т.1, 528.
7. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. Под ред. Меньшикова В.В. М. Медицина, 1987, 368.
8. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. М. Мир, 1969, 648.
9. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. М., Медицина, 1989, 586.
10. Насонова В.А., Сигидин Я.А. Патогенетическая терапия ревматических заболеваний. М., Медицина, 1985, 288.
11. Ceuppens J.L., Robaey G., Verdieck W. et al. Immunomodulatory effect of treatment with naproxen in patients with rheumatic disease. *Arthr. Rheum.*, 1986, 29, 305-311.
12. Cush J.J., Jasin H.E., Johnson R., Lipsky P.E. Relationship between clinical efficacy and laboratory correlation of inflammatory and immunologic activity in rheumatoid arthritis patients treated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthr. Rheum.*, 1990, 33, 5, 623-633.
13. Goodwin J.S., Ceuppens J.L., Rodriguez M.A. Administration of nonsteroidal anti-inflammatory agents in patients with rheumatoid arthritis: effect on indexes of cellular immune status and serum rheumatoid factor levels. *JAMA*, 1983, 250, 2485-2488.
14. Levy J. Enhancement of deficient T-cell function in rheumatoid arthritis by tolmetin sodium. *J. Clin. Pharmacol.*, 1983, 23, 324-328.
15. Mahmud T., Scott D.L., Bjarnason I. A unifying hypothesis for the mechanism of NSAID related gastrointestinal toxicity. *Ann. Rheum. Dis.*, 1996, 55, 211-213.
16. Perkins M., Dray A. Novel pharmacological strategies for analgesia. *Ann. Rheum. Dis.*, 1996, 55, 715-722.
17. Spiers E.M., Tavendale A., MacConnachie A., Swanson Beck J. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on phytohaemagglutinin stimulated lymphocytes: relevance to possible therapeutic immunosuppression by fenclofenac. *Int. J. Immunopharm.*, 1988, 10, 261-269.
18. Stolk J.N. de Koning D.G., Pennings A.H. et al. Reduced purine 5'nucleotidase activity in lymphocytes of patients with systemic lupus erythematosus: results of a pilot study. *Ann. Rheum. Dis.*, 1999, 58, 122-125.
19. Vane J.R. Introduction: Mechanism of action of NSAIDs. *British J. Rheumat.* 1996, 35 (suppl. 1), 1-3.

Summary

Our aim was to study the clinical efficacy of Raptan rapid, its effect on the activity of inflammatory process, parameters of immunity in rheumatoid arthritis as compared with other widely used NSAIDs: sodium diclofenac, Indometacin, Ibuprofen and also to clarify the mechanism of action of above drugs. The study included 110 RA patients which were divided into 4 groups. Pts of the 1st group took Raptan rapid (n=50), 2nd - sodium diclofenac (n=20), 3^d - Indometacin (n=20), 4th - Ibuprofen (n=20). At the result of the study it was found that Raptan rapid effectively reduces pain syndrome in rheumatoid arthritis, does not give preference to other anti-inflammatory drugs on analgetic and anti-inflammatory effect, has positive influence on laboratory indices of inflammation rendering thus more speedy analgetic effect demonstrated averagely 2 days faster as compared with other NSAIDs. Frequency of side-effects during Raptan rapid application does not reliably differ from other NSAIDs. Raptan rapid possesses immunomodulatory effect demonstrated by decreasing the level of serum IgA, activity of 5'nucleotidase