

УДК 617.3+615.276

**ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ ЦЕЛЕБРЕКС В ОРТОПЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ****Шимон В.М., Болдіжар О.О., Бойко С.О., Максимов С.С.***Ужгородський національний університет, медичний факультет, м. Ужгород***Ключові слова:** нестероїдні протизапальні препарати, суглоби, хребет, лікування, целебрекс

**Вступ.** Лікування дегенеративно-дистрофічних захворювань (ДДЗ) суглобів і хребта є актуальним завданням сучасної ортопедії. Синдром локального вертеброгенного болю є однією із найважливіших проблем сучасності. Це зумовлено тим, що кількість хворих із болями в хребті постійно збільшується. Біль у спині є найбільш частою причиною тимчасової втрати працездатності [2]. Світова медична наука постійно приділяє велику увагу цій групі захворювань і не випадково Всесвітня Організація Охорони Здоров'я проголосила перше десятиріччя нового тисячоліття декадою хвороб кісток і суглобів. Найбільш важливе медико-соціальне значення для суспільства мають такі захворювання, як остеоартроз, остеопороз, біль у нижній ділянці спини, ревматоїдний артрит, травматичні ушкодження.

Досягти ефекту в лікуванні хворих з ДДЗ суглобів та хребта можливо тільки при врахуванні сучасної і раціональної ортопедичної корекції та адекватно підбраного медикаментозного і фізіотерапевтичного лікування. Дуже поширеним при лікуванні хворих з ДДЗ суглобів і хребта є застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), які широко використовуються в схемах консервативного лікування, і в післяопераційному періоді [1, 4].

НПЗП є симптоматичними засобами швидкої дії і ефективно знімають біль та запалення. Ці препарати є основними засобами при лікуванні остеоартрозу, ревматоїдного артрити, скелетно-м'язових уражень та больових синдромів різного генезу [13].

Світові статистичні дані демонструють, що тільки в США понад 13 млн. людей щоденно вживають ці препарати і щонайменше 30 млн. людей у всьому світі регулярно приймають НПЗП [6, 11]. Оскільки світова популяція людей зазнає старіння, внаслідок якого буде збільшення розповсюдженості захворювань і ушкоджень опорно-рухового апарату, в лікуванні яких використовуються НПЗП, то очевидно можна спрогнозувати і збільшення кількість людей, які вживатимуть НПЗП.

Надзвичайно великою проблемою, яка обмежує вживання НПЗП, є токсичний вплив на травну систему, що проявляється такими симптомами, як нудота, печія, біль у животі, діарея, або більш суттєвими ураженнями слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки у вигляді кровотечі, пептичних виразок і навіть перфорацій [9]. Ці побічні ефекти приводять до погіршення якості життя хворих, вимагають додаткових госпіталізацій у відділення невідкладної терапії та хірургії, іноді стають причиною смерті пацієнта, а також значно підвищують вартість лікування.

Механізм дії НПЗП пов'язаний із пригніченням активності фермента циклооксигенази (ЦОГ) [15]. ЦОГ каталізує синтез циклічних ендопероксидів із арахідонової кислоти, в результаті чого утворюються медіатори запалення, які зумовлюють появу таких симптомів, як біль, набряк, гіперемія [12]. Тривалий час вважалося, що існує тільки один різновид ЦОГ, але на початку 90-х ХХ сторіччя було ідентифіковано два різновиди цього фермента – ЦОГ-1 і ЦОГ-2, які кодуються різними генами. Більш поглибленні подальші дослідження показа-

ли, що терапевтична активність НПЗП зумовлена, насамперед, пригніченням ЦОГ-2, а пригнічення ЦОГ-1, призводить до появи побічних, в тому числі токсичних, ефектів ураження травного тракту [7]. Все це сприяло створенню нового селективного препарату – специфічного інгібітора ЦОГ-2 целекоксиба (ЦЕЛЕБРЕКС<sup>тм</sup>). ЦЕЛЕБРЕКС діє виключно шляхом пригнічення ЦОГ-2 і не виявляє інгибуючої дії на ЦОГ-1. Целекоксиб блокує продукцію запальних протанойдів шляхом пригнічення ЦОГ-2, що проявляється у протизапальній та анальгетичній дії препарату. Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що Целекоксиб має дуже низьку спорідненість до ЦОГ-1 і тому в терапевтичних дозах не впливає на синтез простагландинів, який відбувається при активації ЦОГ-1 і, відповідно не впливає на нормальні ЦОГ-1 – залежні фізіологічні процеси в тканинах, перш за все у шлунку, кишківнику та тромбоцитах.

**Мета дослідження.** Оцінити ефективність і безпечність використання препарату ЦЕЛЕБРЕКС, виробництва компанії “Pfizer”, при консервативній та післяопераційній терапії ДДЗ суглобів і хребта.

**Матеріали та методи.** У дослідження включено 67 пацієнтів з ДДЗ суглобів та хребта, які супроводжувалися больовим синдромом різного ступеня інтенсивності. Серед цих хворих було 23 особи жіночої і 44 – чоловічої статі у віці від 18 до 75 років.

Під час обстеження ми використовували загально-клінічні, неврологічні, рентгенологічні і ортопедичні методи, біохімічне дослідження крові з метою виявлення показників запалення.

Хворі були розподілені на дві групи. 53 пацієнти проходили консервативне лікування з приводу остеохондрозу поперекового відділу хребта і деформуючого артрозу суглобів I-II ступенів за класифікацією Н.С. Косинської [3]. Хірургічне лікування було виконано 14 хворим, у яких основним показанням до операції були застарілі або диспластичні меніски колінного суглоба та спонділоартроз поперекового відділу хребта. При менісках колінного суглоба проводилась їх резекція, а при спонділоартрози хребта – денервація суглобів (різотомія). Хірургічні втручання виконувалися малоінвазивними методами.

Під час лікування оцінювали ефективність і безпечність препарату ЦЕЛЕБРЕКС. Вираженість і динаміку больового синдрому в суглобах оцінювали по візуальній аналоговій шкалі (ВАШ) [8].

Ефективність ЦЕЛЕБРЕКСУ оцінювали за 5-бальною шкалою за характеристикою з боку лікаря і з боку пацієнта. За цієї шкалою вважали, що 1 бал – низька ефективність, 2 бали – помірна ефективність, 3 бали – середня ефективність, 4 бали – добра ефективність, 5 балів – висока ефективність.

Оцінка побічних ефектів і ступеня їх вираженості проводилася за 4-бальною шкалою, згідно з якою 1 бал – слабка вираженість, 2 бали – помірна

вираженість, 3 бали – середня вираженість, 4 бали – значна вираженість.

Стан травного тракту оцінювали за даними езофагогастродуоденофіброскопії (ЕГДФС), яку виконували до початку прийому препарату, під час лікування та після закінчення вживання курсової дози (в кінці дослідження).

ЦЕЛЕБРЕКС призначали по 100мг 2 рази на добу впродовж 2-4 тижнів.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Оцінка динаміки інтенсивності болю проводилась до початку і в кінці лікування. У групі хворих, яким було виконано хірургічне лікування інтенсивність болю знизилась із 6,3 бала до 1,1 бала, а в групі пацієнтів, які лікувалися виключно консервативно – із 5 балів до 1,6 бала за шкалою ВАШ.

За самооцінкою покращення стану відмітили 32 (47,8%) пацієнти, а за оцінкою лікаря – 31 (46,3%) хворий.

Слід зазначити, що у 4 із 5 хворих, які були прооперовані з приводу артрозних змін у колінному суглобі, на 3-5 добу біль зменшився в порівнянні з вихідним рівнем на 58,3%, а у одного пацієнта рівень больових відчуттів зменшився лише на 30,8%. У 7 із 9 хворих, яким була виконана різотомія з приводу артрозних змін у суглобах хребта, на 3-5 добу болі зменшилися в порівнянні з вихідним рівнем на 69,7%, а у 2 пацієнтів – на 39,3%.

У 40 із 53 хворих, які лікувалися виключно консервативно, на 3-5 добу зниження інтенсивності болю в порівнянні з вихідним рівнем відбулося на 53,6%, тоді як у 13 пацієнтів біль знизився тільки на 18,5%.

Ефективність лікування целекоксибом була вивчена у великій кількості хворих, які мали симптоми остеоартриту чи остеоартрозу колінного суглобу і стегна. Результати засвідчили, що лікування целекоксибом сприяло зменшенню болю, покращенню рухливості у суглобах, клінічного індексу остеоартриту і функціонального стану хворих [5].

Результати ЕГДФС, проведеної до початку лікування, дали змогу виключити у всіх хворих наявність гастродуоденальних виразок. Після завершення лікування на 2 і 4 тижні були виконані контрольні ЕГДФС, на яких не було зафіксовано розвитку гастродуоденальних виразок у хворих. Хоча ми призначали ЦЕЛЕБРЕКС нетривалим курсом (2-4 тижні), це дозволяє говорити про відсутність побічного впливу препарату на слизову травного тракту. Про відносно невелику кількість розвитку гастродуоденальних виразок (6-8%) після тривалого 12-тижневого вживання Целекоксиба повідомляли у результатах рандомізованого дослідження L.S.Simon et al. [14].

Усі пацієнти продемонстрували добру стерпність до препарату і добре перенесли лікування ЦЕЛЕБРЕКСОМ.

Серед побічних ефектів спостерігалися головний біль і симптоми розладів травного тракту. Головний біль мав місце у 21 (31,3%) хворого, за

ступенем його вираженості і в балах були наступні результати: у 11 пацієнтів – 1 бал, у 7 – 2 бали, у 3 – 3 бали. Розлади травного тракту у вигляді нудоти, диспепсії, діареї, болю в животі, метеоризму спостерігалися у 13 (19,4%) хворих, і мали наступні ступені вираженості, оцінені у балах: у 7 пацієнтів – 1 бал, у 2 – 2 бали, у 2 – 3 бали. Ми не спостерігали під час лікування ЦЕЛЕБРЕКСОМ значної вираженості побічних ефектів препарату.

Слід відзначити, що нами не було виявлено побічного впливу ЦЕЛЕБРЕКСУ на функцію тромбоцитів, що ще раз підкреслює високу специфічність інгібуючої дії цього препарату на ЦОГ-2 і відсутність впливу на ЦОГ-1, яка пригнічує агрегацію тромбоцитів, що збільшує час кровотечі [10]. Нами також не було зафіксовано будь-яких порушень функції нирок та серцево-судинної системи у хворих, які приймали ЦЕЛЕБРЕКС. Про безпечність використання Целебрекса свідчать результати чисельних досліджень, які довели відсутність підвищення ризику гострого інфаркту міокарда та інсульта у пацієнтів з артритом [16].

Останнім часом сенсаційною стала інформація про вилучення з фармацевтичного ринку оригінального лікарського препарату Vioxx, яку оприлюднила компанія Merck & Go 30 вересня 2004 року. Діючою речовиною препарату Віокс є специфічний інгібітор ЦОГ-2 – рофекоксиб, який продемонстрував виражений негативний вплив на серцево-судинну систему, суттєво збільшуючи ризик виникнення інфаркту міокарда й інсульта. Все це ще раз підкреслює той факт, що ЦЕЛЕБРЕКС (целекоксиб) залишається препаратом №1 на фармацевтичному ринку світу, демонструючи свою ефективність і безпечність.

**Висновки.** Таким чином, результати нашого дослідження продемонстрували досить високий клінічний ефект ЦЕЛЕБРЕКСА при лікуванні дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів і хребта. Пацієнти мають добру стерпність до препарату. Незначні побічні прояви суттєво не впливають на процес лікування. Все це дозволяє рекомендувати ЦЕЛЕБРЕКС до широкого використання у лікувальній практиці, замінюючи традиційні нестероїдні протизапальні препарати.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Дзяк Г.В. Нестероидные противовоспалительные препараты. – К.: Морион, 1999. – 111 с.
2. Корж А.А., Коваленко В.И. и др. Диагностика и консервативное лечение заболеваний и повреждений опорно-двигательной системы: Кн.3 Артриты. – Х.: Основа, 1998. – 153 с.
3. Косинская Н.С. Дегенеративно-дистрофические поражения костно-суставного аппарата. – Л.: Медгиз, 1961. – 196 с.
4. Остеоартроз. Консервативна терапія / За ред. Коржа М.О., Дедух Н.В., Зупанця І.А. – Х.: Прапор, 1999. – 336 с.
5. Bensen W.G., Fiechtner J.J., McMillen J.L. et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial // Mayo Clin. Proc. – 1999. – Vol. 74. – P. 1095-1105.
6. Brooks P. Non-selective NSAID gastrointestinal toxicity – impact for patients and the medical establishment // Ann. Rheum. Dis. – 2001. – Vol.60 (Suppl.1). – WED 0003.
7. Hawkey C.J. COX-2 inhibitors // Lancet. – 1999. – Vol.353. – P.307-314.
8. Huskisson E.C. Measurement of pain // J. of Rheumatology. – 1982. – Vol.9. – P. 768-769.
9. Langman M.J., Weil J., Wainwright P. et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Lancet. – 1994. – Vol.343. – P.1075-1078.
10. Leese P.T., Hubbard R.C., Karim A. et al. Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial // J. Clin. Pharmacol. – 2000. – Vol. 40. – P.124-132.
11. McCarthy D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastrointestinal toxicity: definitions and epidemiology // Am. J. Med. – 1998. – Vol.105 (Suppl.3A). – P.3-9.
12. Portanova J., Zhang Y., Anderson C.D. et al. Selective neutralization of prostaglandin E2 blocks inflammation, hyperalgesia and IL-6 production in vivo // J. Exp. Med. – 1996. – Vol.184. – P.883-891.
13. Richardson C., Emery P. New therapies for rheumatoid arthritis // Br. J. Clin. Pract. – 1995. – Vol. 49. – P.135-159.
14. Simon L.S., Weaver A.L., Graham D.Y. et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial // JAMA. – 1999. – Vol.282. – P.1921-1928.
15. Smith W.L., Marnett L.J. Prostaglandin endoperoxide synthase: structure and catalysis // Biochim. Biophys. Acta. – 1991. – Vol. 1083, №1. – P.1-17.
16. White W.B., Faich G., Borer J.S., Makuch R.W. Cardiovascular thrombotic events in arthritis trials of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol.92. – P. 411-418.

## SUMMARY

### USING MEDICINE CELEBREX IN THE ORTHOPEDICAL PRACTICE

**Shimon V.M., Boldizhar O.O., Bojko S.O., Maximov S.S.**

On the example of the treatment of 167 patients with clinical manifestation of deformatinal osteoarthritis of knee joint and of osteochondrosis of lumbal part of spine, the effectiveness of medicine Celebrex usage nonlong term (2-4 weeks) in the conservative and postoperative treatment. We not see manifestation gastroduodenal ulcer in patients. During the treatment good effect showed 46,3% of patients.

**Key words:** nonsteroidal antiinflammatory drugs, joint, spine, treatment, celebrex