

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ “ДИКЛОФЕНАК” И “МИРЛОКС” В МСЧ № 1 г. САМАРЫ

© 2010 Е.В. Сухова, О.В. Зеленцова*

Ключевые слова: вторичный корешковый синдром, остеохондроз позвоночника, неселективный блокатор ЦОГ диклофенак, селективный блокатор ЦОГ-2 мирлокс, анализ эффективности применения, осложнения лечения.

На основе анализа результатов лечения 30 больных неселективным блокатором ЦОГ диклофенаком и 61 больного селективным ингибитором ЦОГ-2 мирлоксом по поводу вторичного корешкового синдрома, вызванного остеохондрозом шейного или поясничного отдела позвоночника, доказываются преимущества применения мирлокса.

По данным Национального центра статистики здоровья населения США, люди в возрасте до 45 лет чаще всего ограничивают свою активность из-за постоянных болей в спине и шее, а хронические боли в спине наблюдаются у 26-32% взрослого населения. Патология позвоночника занимает 5-е место среди причин госпитализации и 3-е место среди причин хирургического лечения. В России в структуре заболеваемости с утратой трудоспособности взрослого населения более 50% составляют заболевания периферической нервной системы. Боли в спине и шее ограничивают жизнедеятельность, снижают качество жизни пациентов, изменяют психику и поведение людей.

Боль в спине при нагрузках и перегрузках статического и динамического характера возникает как следствие дистрофических изменений позвоночника, из которых наиболее часто встречаются остеохондроз и спондилоартроз. Клинические проявления остеохондроза позвоночника многообразны: от сильнейшей боли в спине при острой грыже дистрофически измененного диска до ощущения дискомфорта в спине. Провоцирующими факторами боли в спине чаще всего являются мышечное перенапряжение, подъем тяжестей и неловкое движение, длительная неудобная поза, переохлаждение, натуживание и др. К факторам риска развития остеохондроза позвоночника относятся: неправильная

осанка, снижение растяжимости, силы и выносливости мышц, патологический двигательный стереотип, дисплазии позвоночника, конституциональная гипермобильность, дистрофические изменения опорно-двигательного аппарата.

Остеохондроз позвоночника является актуальным заболеванием для экономистов и финансовых работников, которым в силу специфики работы приходится много времени проводить за компьютером. Следствием этого являются “синдром усталой спины”, боли в различных отделах позвоночника, ограничение подвижности. В результате нарушения функции одного или нескольких позвоночно-двигательных сегментов конфигурация позвоночника может измениться следующим образом: уплощением или усилением лордоза, кифоз, сколиоз, нарушением подвижности позвоночника. Может беспокоить локальная боль и болезненность при активных и пассивных движениях из-за раздражения рецепторов возвратного нерва. Наконец, может возникнуть утрата рессорной функции позвоночного сегмента, что проявляется в снижении способности позвоночника противостоять привычным нагрузкам и сопровождается ощущением “усталости позвоночника” и дискомфорта в спине.

Заметное ограничение движений и вынужденное положение головы, шеи, туловища, асимметрия контуров мышц свидетель-

* Сухова Елена Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой безопасности жизнедеятельности населения Самарского государственного экономического университета; Зеленцова Ольга Викторовна, зав. неврологическим отделением МСЧ № 1 г. Самары, врач-невропатолог высшей квалификационной категории. E-mail: suchova@mail.radiant.ru.

ствуют о наличии спазма паравертебральных мышц. Постоянная боль в спине и шее приводят к нарушению сна, снижению аппетита, ограничению активности из-за болей, вынужденному положению, необходимости получать лечение, менять планы на отдых. В целом отмечается снижение качества жизни.

Лечение направлено главным образом на устранение болевого синдрома. Устранение или уменьшение боли в некоторой степени способствует восстановлению функции сдавленных корешков спинного мозга и уменьшению прогрессирования дистрофического процесса во всех структурах позвоночника. Обычно используется комплекс консервативных мероприятий. Курс лечения состоит из нескольких периодов. В начале лечения целью является устранение боли и релаксация мышц. Далее целью лечения является устранение последствий сдавления корешков.

Поэтому применение препаратов, имеющих наименьшее количество побочных действий, эффективных и доступных экономически для пациентов, является актуальной проблемой современной медицины¹.

В настоящее время для лечения больных остеоартрозом применяются селективные нестероидные противовоспалительные средства, в частности, мирлокс. Препарат мирлокс оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее действие. Механизм действия связан со снижением биосинтеза простагландинов в результате угнетения ферментативной активности циклооксигеназы (ЦОГ). Одна из двух изоформ ЦОГ - ЦОГ-1 вырабатывается во многих тканях и способствует продуцированию простагландинов, необходимых для нормального течения физиологических процессов. Другая форма фермента, ЦОГ-2, вырабатывается под воздействием воспалительных цитокинов и способствует образованию простагландинов, участвующих в процессе воспаления. Следовательно, для купирования воспалительного процесса необходимо подавлять активность только ЦОГ-2. Аспирин, индометацин, пироксикам, ибупрофен, диклофенак являются неселективными блокаторами, они одновременно блокируют ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Необходимость разработки селективных ингибиторов ЦОГ-2 была вызвана тем, что применявшиеся неселективные ингибиторы простагланди-

нов способствовали возникновению язвенных поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, повышения кислотности желудочного сока, снижению защитных свойств слизистой оболочки, повышения интенсивности кровотока. Препарат мирлокс является селективным блокатором ЦОГ-2.

Целью проведенного исследования явился сравнительный анализ применения мирлокса и диклофенака у больных с вторичным корешковым синдромом при шейном и поясничном остеохондрозе.

Материал и методы исследования. Исследование было проведено на базе неврологического отделения МСЧ № 1, заведующая отделением врач высшей квалификационной категории О.В. Зеленцова. Было обследовано две группы больных, одинаковых по полу, возрасту, социальному положению. Диагноз у больных из данных групп был одинаковым: вторичный корешковый синдром, обусловленный шейным или поясничным остеохондрозом. При исследовании больных учитывали пол, возраст, длительность заболевания, наличие сопутствующих заболеваний, осложнений. Активность воспалительного синдрома была подтверждена рядом биохимических показателей крови. Исследовались показатели функции печени, почек.

Для анализа эффективности применения мирлокса и диклофенака использовались следующие показатели: пол, дата рождения, наличие работы и группы инвалидности, дата поступления, шифр заболевания согласно МКБ-10, наличие сопутствующих заболеваний согласно МКБ-10, наличие осложнений согласно МКБ-10, наличие вредных привычек, продолжительность лечения в днях, эритроциты крови, показатель гемоглобина, лейкоциты крови, СОЭ мм/час, цифры систолического и диастолического давления, число сердечных сокращений в минуту, удельный вес мочи, количество лейкоцитов в моче, показатель белка в моче, эритроциты в моче, глюкоза в моче, фибриноген г/л, билирубин крови мкм/л, общий белок крови г/л, альбумины крови %, глобулины крови á%, глобулины крови â%, глобулины крови ã, степень нарушения функций.

В работе применялись следующие статистические методы:

1) расчет основных числовых статистических характеристик, а именно - средней

арифметической, дисперсии, среднего квадратического отклонения;

2) проверка гипотезы о нормальном распределении совокупности;

3) сравнение средних для количественных данных;

4) сравнение долей и выявление взаимосвязи для качественных данных.

Для одной группы пациентов. Если переменная была распределена нормально, то статистическая значимость изменения показателя оценивалась с помощью парного критерия Стьюдента. Если условия нормальности были нарушены, то применялся критерий знаковых рангов Вилкоксона.

Для двух независимых групп. Если переменная в популяции была распределена нормально, и дисперсии обеих групп были одинаковыми, то применялся непарный (2-выборочный) *t*-критерий (Стьюдента). Предварительно проверялась гипотеза о равенстве дисперсий с помощью *F*-критерия Фишера. Иллюстрация этой проверки приведена ниже. В случае различия дисперсий или отсутствия нормальности применялся двухвыборочный критерий Вилкоксона ранговых сумм.

Для сравнения выборочных долей применяется *z*-критерий, аналог критерия Стьюдента для сравнения средних величин. Для определения взаимосвязи между двумя качественными признаками и сравнения применяется метод, аналогичный дисперсионному анализу - анализ таблиц сопряженности. Далее проверяется гипотеза об отсутствии взаимосвязи между уровнями одного фактора и другого в популяции. Для проверки гипотезы применяется статистический критерий χ^2 . Статистика критерия подчиняется распределению Пирсона хи-квадрат со степенями свободы $df = (1 - r)(1 - c)$.

Полученные результаты. Первую группу составили 30 больных с вторичным корешковым синдромом, обусловленным остеохондрозом

шейного и поясничного отделов позвоночника. Мужчин было 14, женщин 16. Средний возраст составил $44,67 \pm 2,31$ года. Они получали в качестве противовоспалительного препарата диклофенак в течение 10 дней по 3 мл внутримышечно. Затем провели анализ этих же показателей после окончания курса терапии.

Вторую группу составили 61 человек с вторичным корешковым синдромом, обусловленным остеохондрозом шейного и поясничного отделов позвоночника. Мужчин было 28, женщин 33. Средний возраст составил $45,21 \pm 1,18$ года. Они получали в качестве противовоспалительного препарата мирлокс по 7,5 мг 2 раза в день, утром и вечером, в течение 10 дней. Затем также был проведен анализ этих же показателей.

Была проведена проверка совпадения групп по основным критериям (проверка на нормальность распределения). По изучаемым показателям было проведено сравнение групп с помощью двухвыборочного *t*-теста с одинаковыми дисперсиями.

Двухвыборочные *t*-тесты с одинаковыми дисперсиями и с различными дисперсиями были проведены для всех изучаемых параметров (табл. 1, 2). Различия между группами не было. Единственное различие заключалось в назначении в качестве противовоспалительных препаратов в первой группе диклофенака, а во второй группе - мирлокса.

В табл. 3 представлен анализ результатов лечения больных диклофенаком.

Различия до и после лечения диклофенаком имеются по следующим критериям: лейкоциты крови, СОЭ, фибриноген, альбумины крови, гамма-глобулины крови, удельный вес мочи, эритроциты в моче.

У четырех пациентов в качестве осложнения развился интерстициальный нефрит. Диагноз был поставлен нефрологом на основании жалоб, данных осмотра, изменений анализа мочи, данных УЗИ, заключения нефролога.

Таблица 1

Пример сравнения групп с помощью двухвыборочного *t*-теста с одинаковыми дисперсиями

	Фибриноген крови г/л	Фибриноген крови г/л
Среднее	3,556667	3,351667
Дисперсия	0,330126	0,199489
Наблюдения	30	60
<i>df</i>	29	59
<i>F</i>	1,654863	одинаково
$P(F <= f)$ одностороннее	0,050958	
<i>F</i> критическое одностороннее	1,659586	

Таблица 2

Пример сравнения групп с помощью двухвыборочного t-теста с различными дисперсиями

	Глобулины крови α%	Глобулины крови α%
Среднее	6,003333	6,065
Дисперсия	0,80654	0,467398
Наблюдения	30	60
Гипотетическая разность средних	0	
df	46	
t-статистика	-0,33117	
P(T<=t) одностороннее	0,371012	одинаково
t критическое одностороннее	1,67866	
P(T<=t) двухстороннее	0,742024	
t критическое двухстороннее	2,012896	

Таблица 3

Анализ результатов лечения больных диклофенаком

	Среднее	Стьюдент отклонение	Степень свободы	Значение (2-сторон)	
Эритроциты в моче	3,53	0,197464	29	0,0000000	различно
Гемоглобин	0,1	0,79126	29	0,9003027	одинаково
Лейкоциты	-0,76333	0,252686	29	0,0052197	различно
СОЭ	-2,93333	0,941915	29	0,0041271	различно
АД	-0,33333	0,333333	29	0,3255820	одинаково
Удельный вес мочи	0,833333	0,401386	29	0,0468515	различно
Лейкоциты в моче	0,033333	0,033333	29	0,3255820	одинаково
Белок в моче	-0,0022	0,0022	29	0,3255820	одинаково
Эритроциты в моче	-0,6	0,397116	29	0,1416365	одинаково
Фибриноген	-0,44667	0,148303	29	0,0053389	различно
Альбумины	0,553333	0,259873	29	0,0418499	различно
Глобулины Альфа	-0,00333	0,042205	29	0,9375907	одинаково
Глобулины Бета	0,113333	0,139188	29	0,4221385	одинаково
Глобулины Гамма	-0,66333	0,268006	29	0,0194094	различно

Связь считается статистически значимой, если T-наблюдений больше T-критического. При применении диклофенака T-наблюдений составил 6,92, T-критический - 3,84. Связь статистически достоверная. Развитие интерстициального нефрита достоверно связано с применением диклофенака. Препарат был отменен сразу же при выявлении осложнений, курс лечения не был доведен до конца.

У одного пациента развился острый гастрит, который был поставлен на основании жалоб, данных осмотра, данных фиброгастродуоденоскопии, заключения терапевта. T-наблюдений составил 8,81, T-критический - 3,841.

Связь статистически достоверная. Развитие острого гастрита достоверно связано с применением диклофенака. Препарат был отменен сразу же при выявлении осложнения, курс лечения не был доведен до конца.

Таким образом, применение неселективных ингибиторов ЦОК, в том числе парентерально, а конкретно диклофенака, приводит к развитию осложнений со стороны мочевыделительной системы, системы пищеварения.

Далее представляем результаты лечения больных препаратом "мирлокс" - селективным ингибитором ЦОГ-2.

В табл. 4 представлен анализ результатов лечения больных мирлоксом.

Как видно из табл. 4, по окончании курса лечения мирлоксом у пациентов не было изменений в биохимических анализах крови и в анализе мочи. То есть группы пациентов начали отличаться друг от друга, при различии дисперсий следует применить двухвыборочный критерий Вилкоксона ранговых сумм для проверки достоверности различий (табл. 5).

Статистически достоверно различие в продолжительности лечения, так как больным, у которых развились осложнения виде интерстициального нефрита и острого гастрита при приеме диклофенака, препарат был отменен, курс лечения закончен. Достоверное различие имеется в показателях: "лейкоциты крови" и "СОЭ", они стали ниже у больных, получавших "Мирлокс" и прошедших курс лечения до конца. Имеется также различие по показателю "лей-

Таблица 4

Анализ результатов лечения больных мирлоксом

	Парные разности		Степень свободы	Значение (2-сторон)	
	Среднее	Стьюдент отклонение			
Эритроциты мочи	-0,1	0,399152	59	0,057088777	одинаково
Альбумины	-0,18	2,463826	59	0,573609347	одинаково
Глобулины альфа	0,096667	0,587718	59	0,207644709	одинаково
Глобулины бета	-0,105	1,487624	59	0,58662715	одинаково
Глобулины гамма	0,238333	2,238272	59	0,412808624	одинаково

Таблица 5

Применение двухвыборочного критерия Вилкоксона для проверки различий

	Wilcoxon Matched Pairs Test (ЛОКСА 2-4-6) Marked tests are significant at p < 0,05000				
Продолжительность лечения, дн.	30	0,00	2,520504	0,011719	различно
Лейкоциты крови *10 ⁹	30	54,50000	3,524582	0,000424	различно
СОЭ мм/ч	30	67,00000	3,254292	0,001137	различно
АД систолическое мм. рт.ст.	30	124,0000	0,742857	0,457569	одинаково
АД диастолическое мм. рт.ст.	30	49,00000	1,589588	0,111929	одинаково
ЧСС удары в мин.	30	137,5000	0,965123	0,334484	одинаково
Лейкоциты мочи	30	40,50000	2,965458	0,003023	различно
Белок мочи г/л	30	0,00	1,603567	0,108810	одинаково
Фибриноген крови г/л	30	174,0000	1,203248	0,228881	одинаково
Глобулины крови α%	30	196,5000	0,148014	0,882332	одинаково
Глобулины крови β%	30	171,5000	0,994667	0,319899	одинаково

коциты мочи". У 4 больных, получавших диклофенак, к концу курса лечения появились лейкоциты в моче, у больных, получавших мирлокс, лейкоцитов в моче не было.

Таким образом, при проведении сравнительного анализа применения неселективного блокатора ЦОГ "диклофенака" и селективного блокатора ЦОГ-2 "мирлокса" с использованием современных математических методов было доказано преимущество использования в лечении препарата "мирлокс".

1. Больные закончили регламентированный курс лечения.

2. У них не развились осложнения вследствие медикаментозной терапии.

3. Курс лечения был эффективным, о чем свидетельствует снижение лейкоцитов крови и СОЭ.

4. Анализировался также показатель "билирубин", изменений показателя до и после окончания курса лечения не было.

5. Препарат "мирлокс" не обладает гепатотоксичностью.

6. Отсутствие осложнений со стороны мочевыделительной системы было доказано не только клиническими, но и лабораторными методами (показатель "лейкоциты мочи").

7. Препарат "мирлокс" не обладает нефротоксичностью.

Анализ применения препаратов "Диклофенак" и "Мирлокс" позволяет сделать аргументированный вывод о преимуществах селективного блокатора ЦОГ-2 и о целесообразности его назначения в адекватной дозировке - 15 мг/сут. при показаниях к применению.

¹ См. также: *Попелянский Я.Ю.* Вертеброгенные заболевания нервной системы. Т. 1: Вертебральные синдромы поясничного остеохондроза. Казань, 1974; Т. 2: Пельвиомембральные синдромы поясничного остеохондроза. Йошкар-Ола, 1983; *Иргер И.М.* Нейрохирургия. М., 1971; *Попелянский Я.Ю.* О вертеброневрологическом и биологическом аспектах остеохондроза // Невролог. вестн. 1999. Т. 31, № 1-4; *Богачева Л.А.* Современной состояние проблемы боли в спине по материалам 8 Всемирного конгресса по болям // Невролог. журн. 1997. № 3; *Осна А.И.* Ортопедические проявления остеохондроза позвоночника и их лечение // Труды III Всесоюзного съезда травматологов-ортопедов. М., 1976; Вопросы дифференциальной диагностики вертеброгенных заболеваний нервной системы: метод. рекомендации для студентов и врачей-курсантов / В.Ф. Богоявленский [и др.]. Казань, 1980; *Антонов И.П.* Классификация заболеваний периферической нервной системы и формулировка диагноза // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1985. Т. 85, № 4.