



Современная фармакотерапия остеоартроза

И.Б. Беляева

Адрес для переписки: Ирина Борисовна Беляева, belib@mail.ru

Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (2012) пациентам с остеоартрозом показано сочетание фармакологических и нефармакологических методов лечения. Основной группой лекарственных средств, применяемых при данном заболевании, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В статье приведен сравнительный анализ эффективности нимесулида и других НПВП, данные о его безопасности (риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и печени), рассмотрены хондропротективные эффекты препарата.

Ключевые слова: остеоартроз, фармакологические и нефармакологические методы лечения, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы циклооксигеназы 2, нимесулид

Остеоартроз (ОА) (остеоартрит) – хроническое прогрессирующее дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, характеризующееся дегенерацией суставного хряща с последующими изменениями субхондральной кости и развитием краевых остеофитов и сопровождающееся реактивным синовитом [1, 2].

ОА является наиболее распространенным заболеванием суставов. Его дебют обычно наблюдается после 40 лет. ОА коленного сустава (гонартроз) чаще развивается у женщин, тазобедренного сустава (коксартроз) – у мужчин.

Установлено, что при ОА страдают все структуры сустава, а также периартикулярные ткани. Следовательно, его лечение – трудная задача, требующая объединения усилий врачей разных специальностей: ревматологов, ортопедов, неврологов, хирургов.

Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) за 2012 г. [3] пациентам с ОА показано сочетание фармакологических и нефармакологических (обучение, снижение массы тела, защита сустава, физические упражнения) методов лечения. При их назначении следует учитывать локализацию поражения, выраженность боли и воспаления, факторы риска развития побочных реакций. Фармакологическое лечение проводится:

- парацетамолом;
- нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) при неэффективности парацетамола, ингибиторами циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) при наличии факторов риска развития побочных реакций;
- опиоидными анальгетиками;

- хондропротекторами;
- средствами локальной терапии (в том числе глюкокортикоидами (ГК)).

Кроме того, может быть назначено ортопедическое и хирургическое лечение.

Для купирования боли на начальных стадиях ОА используют анальгетики, в частности парацетамол в дозе 2–4 г/сут. В случае недостаточной эффективности парацетамола и отсутствия синовита можно применять Трамал – синтетический анальгетик центрального действия. Суточная доза препарата – 100–200 мг.

Основной группой лекарственных средств, применяемых при ОА, являются НПВП [4, 5]. Наиболее часто больным назначают «стандартные» НПВП – диклофенак (75–100 мг/сут), кетопрофен (до 300 мг/сут), ибупрофен (1200–2400 мг/сут). Из группы ингибиторов ЦОГ-2 – нимесулид (200 мг/сут), мелоксикам (7,5–15 мг/сут), целекоксиб (200 мг/сут).

Нимесулид достоверно уменьшает симптомы ОА. По эффективности он сопоставим, а в некоторых случаях даже превосходит другие НПВП (этодолак, диклофенак, кетопрофен, напроксен, пироксикам, целекоксиб и рофекоксиб) (см. таблицу) [6].

Нимесулид – один из немногих представителей НПВП, которые преимущественно или селективно ингибируют ЦОГ-2. Нимесулид (см. рисунок) является нейтральным НПВП (рKa около 6,5) с умеренной липофильностью. В отличие от классических неселективных НПВП он не содержит карбок-



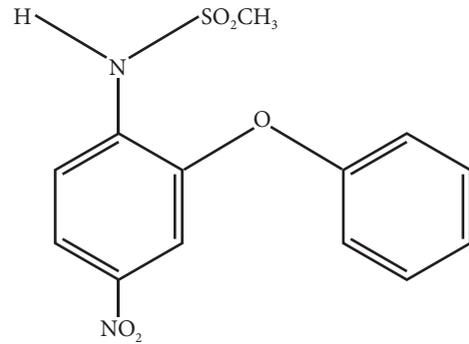
сильную группу, однако имеет метансульфонамидный фрагмент. Необходимо отметить, что сульфонамидные или метилсульфонильные группы содержатся и в молекулах селективных ингибиторов ЦОГ-2 целекоксиба и рофекоксиба. Метансульфонамидный фрагмент нимесулида взаимодействует с ЦОГ-2, в результате подавляется его активность. В то же время фенильное кольцо нимесулида по характеру связей существенно отличается от селективных ингибиторов ЦОГ-2. При изучении связи между структурой препарата и его активностью отмечено, что производные нимесулида, не содержащие NO₂-группу, обладают менее выраженным ноцицептивным эффектом. Следовательно, NO₂-фрагмент может участвовать в реализации терапевтического эффекта нимесулида [6]. Кроме того, многие исследования показали, что нимесулид практически не подавляет выработку простагландинов слизистой оболочкой желудка.

Одно из главных преимуществ нимесулида – меньший риск развития серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – в два раза и более по сравнению с традиционными НПВП. А.Е. Каратеев и соавт. провели рандомизированное контролируемое исследование безопасности нимесулида (препарата Нимесил®) у больных после зажив-

ления НПВП-индуцированных язв и множественных эрозий слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки. У пациентов, принимавших Нимесил® в дозе 200 мг/сут в течение двух месяцев, число рецидивов составило 5,6%, в то время как в контрольной группе (получали диклофенак в дозе 100 мг (свечи)) – 33,3% [7].

Влияние селективных ингибиторов ЦОГ-2 на печень сопоставимо с плацебо. Анализ литературы показывает, что при кратковременном применении нимесулида уровень аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) повышался у 0,4% больных, при использовании свыше шести месяцев – у 1,5% больных, в то время как прием диклофенака приводил к повышению значений АСТ и АЛТ практически у каждого пятого больного [8]. По данным органов здравоохранения Финляндии, с 1985 по 2002 г. во всем мире было зарегистрировано лишь 195 случаев гепатотоксичности. В Индии 600 педиатров участвовали в исследовании безопасности нимесулида у детей: о тяжелых гепатотоксических реакциях не сообщалось.

В крупном популяционном исследовании гепатотоксичности нимесулида проанализирована частота лекарственного поражения печени у 400 тыс. больных, получавших различные НПВП с 1997 по 2001 г.



4-нитро-2-фенокси-метансульфонанилид

Рисунок. Структурная формула нимесулида

Было показано, что НПВП в целом повышают риск развития патологии печени, однако незначительно: общая частота гепатопатий – 29,8 на 100 тыс. пациенто-лет, относительный риск 1,4. При этом нимесулид приводил к развитию гепатопатий в 35,3 случая на 100 тыс. пациенто-лет. Это значительно реже, чем диклофенак – 39,2 и ибупрофен – 44,6. Тяжелое поражение печени (цитоллиз, холестатический синдром) при применении НПВП наблюдалось очень редко – один случай на 10 тыс. больных [9].

В монографии, посвященной применению нимесулида, отмечается, что возникновение нежелательных реакций со стороны печени могло быть связано с приемом других потенциально гепатотоксичных лекарственных препаратов либо

Таблица. Сравнение эффективности нимесулида с эффективностью других НПВП при ОА

Препарат сравнения	Количество больных	Длительность лечения	Преимущества нимесулида	Исследователь
Флурбипрофен	199	9–13 дней	Быстрая анальгезия, антипиретический эффект, снижение скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка	G. Renzi (1989)
Этодолак	199	3 месяца	Эффективность сравнимая, общая оценка врачом и больным хорошая и отличная (80 против 68% соответственно)	P. Lucker (1994)
Диклофенак	110	3 недели	Выше эффективность и безопасность	Q. Gui-Xin (1997)
	64	8 недель	Выше эффективность и безопасность	B. Omololu (2005)
	279	24 недели	Эффективность одинаковая, переносимость со стороны ЖКТ выше	E. Nuskisson (1999)
Напроксен	370	6 месяцев	Эффективность одинаковая, переносимость со стороны ЖКТ выше	K. Seiler (2000)
	183	6 месяцев	Эффективность одинаковая, переносимость со стороны ЖКТ выше	W. Kriegel (2001)



с существовавшими ранее состояниями и предрасположенностью к развитию печеночной недостаточности. Таким образом, данные о более высокой токсичности нимесулида по сравнению с другими НПВП отсутствуют.

Поскольку гепатотоксичность нимесулида не превышает гепатотоксичность других НПВП, широко используемых в странах Европы, Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency – ЕМА) не нашло оснований для его запрета (пресс-релиз от 21.09.2007).

Еще один аспект, на котором необходимо остановиться, – потенциально протективный эффект нимесулида на хрящ. Показано, что нимесулид препятствует подавлению интерлейкином 1 синтеза протеогликанов, так же как и стимулированной им продукции оксирадикалов хрящом и оксида азота хондроцитами [10]. В отличие от индометацина, значительно повреждающего хрящ, нимесулид в условиях *in vitro* (даже в высоких дозах) не нарушал синтез протеогликана хрящом. Хондропротекторные свойства нимесулида подтвердили и данные клинических исследований: прием терапевтических доз нимесулида способствовал значительному снижению сыровоточного уровня матричных металлопротеиназ, включая стромелизин (или ММП-3) [11].

Эти факты в совокупности с низким риском развития осложнений со стороны ЖКТ стали доказательной базой для применения нимесулида при ОА [12].

Представляют интерес данные исследования, проведенного во Франции. Было показано, что терапия гранулированным нимесулидом при ОА в дозе 100 мг два раза в сутки в течение трех месяцев (в инструкции по применению, использовавшейся до 09.12.2009, продолжительность приема препарата Нимесил® не ограничивалась) уменьшала боль на 54% по визуальной аналоговой шкале и в 77% случаев результаты лечения оценивались врачами как

отличные и хорошие. Побочные эффекты со стороны ЖКТ, нервной системы и кожи, развившиеся у 33% больных, расценивались как легкие или умеренные [8].

Поскольку ОА ассоциируется с пожилым возрастом, вопросы безопасности терапии НПВП имеют особое значение. В сравнительном исследовании нимесулида и напроксена у пациентов пожилого возраста было показано, что при одинаковой эффективности препаратов переносимость нимесулида была лучше [6].

В российском многоцентровом исследовании оценивалась эффективность и переносимость гранулированной формы нимесулида у больных ревматоидным артритом. Препарат принимался в течение 12 недель в дозе 200–400 мг. Значительное улучшение на фоне терапии зарегистрировано у 23,4% больных, улучшение – у 79,2%. Обратимые побочные явления отмечались у 8 (15,3%) пациентов, пятерым из них потребовалась отмена препарата [8].

В Институте ревматологии был проведен ряд исследований по изучению эффективности и безопасности гранулированной формы нимесулида при подагрическом артрите. Уже к пятому дню терапии высокая положительная динамика в отношении купирования боли и воспаления отмечалась у всех больных, несмотря на то что в исследовании участвовали пациенты с длительным артритом, у которых было поражено несколько суставов и предшествующее лечение было неэффективным. Не было зафиксировано случаев гастро- и гепатотоксичности, а также влияния препарата на показатели артериального давления при двух- и трехнедельных курсах лечения (в инструкции по применению, использовавшейся до 09.12.2009, продолжительность приема препарата Нимесил® не ограничивалась) [6].

Таким образом, нимесулид (Нимесил®) зарекомендовал себя как эффективное лекарственное средство для устранения боли и воспаления у больных ревма-

тологического профиля, которое хорошо переносится пациентами. Для замедления прогрессирования ОА применяются симптоматические препараты – хондропротекторы [13]. Широкое распространение из этой группы получили сульфатированные гликозаминогликаны – хондроитина сульфат (Структурм) и глюкозамина сульфат (ДОНА, Стопартроз), комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида (АРТРА, Терафлекс), экстракты из морских организмов (Алфлутоп), а также неомыляемые соединения сои и авокадо (Пиаскледин) [14, 15]. Эти препараты отличаются отсроченным клиническим эффектом (спустя две – шесть недель от начала терапии), а также его длительностью (в течение двух – шести месяцев по окончании курса лечения).

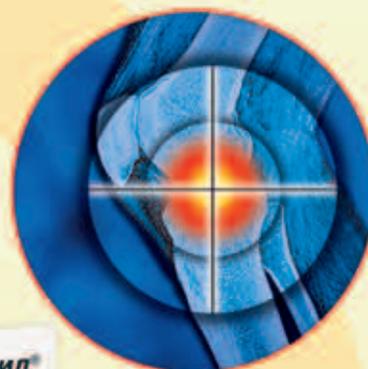
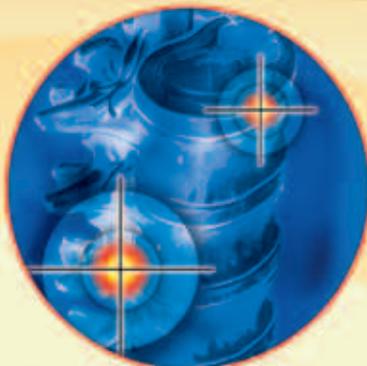
При сочетании ОА с остеопорозом показано назначение стронция ранелата (Бивалос), который стимулирует синтез новой костной ткани посредством образования преостеобластов и препятствует разрушению костной ткани остеокластами.

Локальная терапия ОА предполагает введение ГК, внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты, а также нанесение на область суставов мазей, кремов, гелей, паст на основе НПВП.

Внутрисуставное введение ГК показано больным с хроническим синовитом коленных суставов. Рекомендуются использование пролонгированных ГК. Число введений в один сустав не должно превышать трех-четырёх в год из-за возможности прогрессирования деструктивных изменений хряща и субхондральной кости. При ОА коленных суставов также используется внутрисуставное введение препаратов, содержащих гиалуронат натрия (вязкоупругие имплантаты для инъекций в полость сустава).

Для уменьшения болевого синдрома активно применяют противовоспалительные мази, гели, кремы (Диклофенакол, Фастум

нимесулид **Нимесил**[®]



Точность попадания в цель!²

- Гранулированная форма – более быстрый результат^{1,*}
- Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие^{2,3}
- Низкий риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ⁴

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliavacca C. Clin Ther 1986; 118 (3): 177–182.

2. Rainsford KD. Inflammofarmacology 14 (2006): 120–137.

3. Bianchi M, Brogini M. Drugs 2003; 63 Suppl. 1: 37–46.

4. Laporte JR et al. Drug Safety 2004; 27 (6): 411–420.

* по сравнению с таблеточной формой

Сокращенная информация по применению препарата НИМЕСИЛ[®]. Показания к применению: Лечение острых болей (боль в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая травмы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза с болевым синдромом; альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования. Побочные действия: наиболее часто встречающиеся побочные эффекты - диарея, тошнота, рвота. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к нимесулиду или к одному из компонентов препарата; гиперергические реакции связанные с приемом ацетилсалициловой кислоты или других НПВП; гепатотоксические реакции на нимесулид; одновременный прием лекарственных средств с потенциальной гепатотоксичностью; воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения; период после проведения аортокоронарного шунтирования; лихорадочный синдром при простуде и острых респираторно-вирусных инфекциях; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе; наличие в анамнезе цереброваскулярных кровотечений или других кровотечений, сопровождающихся кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность; подтвержденная гипертония; печеночная недостаточность или любое активное заболевание печени; дети в возрасте до 12 лет; беременность и период лактации; алкоголизм, наркозависимость. **С осторожностью:** тяжелые формы артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, сердечная недостаточность, ИБС, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, заболевания периферических артерий, клиренс креатинина менее 60 мл/мин., инфекции вызванной *Helicobacter pylori*; пожилой возраст; длительное предшествующее использование НПВП; тяжелые соматические заболевания. Способ применения и дозы: Нимесил[®] принимают внутрь, по 1 пакетику (100 мг нимесулида) два раза в день. Препарат рекомендуется принимать после еды. Максимальная длительность лечения нимесулидом составляет 15 дней. Отпускается по рецепту.

Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению (от 09.12.2009).

ООО «Берлин-Хем/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>

npl_mod, утверждено в печать 31.01.14

Реклама



гель, Финалгель и др.), Кармолис жидкость, аппликации димексида с анальгетиками и др.

При синовите могут применяться электромагнитное поле ультравысокой частоты, магнитотерапия, ультрафиолетовое облучение эритемными дозами. Показан электрофорез ингибиторов протеолитических ферментов: Трасилола, Контрикала и Пантрипина.

В период ремиссии эффективно применение лечебных грязей

(иловых, торфяных) и других теплоносителей (парафина, озокерита).

Для снижения нагрузки на пораженные суставы рекомендуются ортезы на коленные, голеностопные, локтевые и первые запястно-пястные суставы.

Больным со значительным нарушением функции коленных и тазобедренных суставов показано хирургическое лечение (артроскопические операции, эндопротезирование суставов).

Таким образом, ОА представляет собой значимую медицинскую проблему, что связано с большой его распространенностью, разнообразием механизмов боли, преимущественно пожилым контингентом больных. Рациональная фармакотерапия ОА должна проводиться с учетом коморбидного фона, медленного развития структурно-модифицирующего эффекта препаратов. При этом необходимо проводить ортопедические и реабилитационные мероприятия. ☺

Литература

1. *Алексеева Л.И.* Современные подходы к лечению остеоартроза // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. № 4. С. 201–205.
2. *Smith M.M., Ghosh P.* Osteoarthritis: Current status and future directions // APLAR J. Rheum. 1998. Vol. 2. P. 27–53.
3. *Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al.* EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) // Ann. Rheum. Dis. 2003. Vol. 62. № 12. P. 1145–1155.
4. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: руководство для практикующих врачей / под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М.: Литтерра, 2003.
5. *El Hajjaji H., Marcelis A., Devogelaer J.P., Manicourt D.H.* Celecoxib has a positive effect on the overall metabolism of hyaluronan and proteoglycans in human osteoarthritic cartilage // J. Rheumatol. 2003. Vol. 30. № 11. P. 2444–2451.
6. *Барскова В.Г.* Нимесулид в терапевтической практике // Consilium Medicum Ukraina. 2011. № 3. С. 23–26.
7. *Карамеев А.Е.* Сравнительная оценка влияния нимесулида на верхние отделы желудочно-кишечного тракта // Лечащий врач. 2014. № 7. С. 51–55.
8. *Чичасова Н.В., Имаматдинова Г.Р., Иголкина Е.В., Насонов Е.Л.* Хронические заболевания суставов // Лечащий врач. 2013. № 5. С. 84–91.
9. *Garcia Rodriguez L.A., Hernandez-Diaz S.* Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Epidemiology. 2001. Vol. 12. № 5. P. 570–576.
10. *Rainsford K.D.* Anti-inflammatory drugs in the 21st century // Subcell. Biochem. 2007. Vol. 42. P. 3–27.
11. *Kulich W.C., Niksic F., Klein G.* Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: a pilot clinical study // Int. J. Clin. Pract. Suppl. 2002. Vol. 128. P. 24–29.
12. *Rainsford K.D., Members of the Consensus Report Group on Nimesulide.* Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus // Curr. Med. Res. Opin. 2006. Vol. 22. № 6. P. 1161–1170.
13. *Pincus T., Sokka T.* Abstract presented during the American College of Rheumatology Scientific Sessions. San Diego, California, 2005.
14. *Pavelka K., Gatterova J., Olejarova M. et al.* Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study // Arch. Intern. Med. 2002. Vol. 162. № 18. P. 2113–2123.
15. *Lequesne M., Maheu E., Cadet C., Dreiser R.L.* Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip // Arthritis Rheum. 2002. Vol. 42. № 1. P. 50–58.

Modern Pharmacotherapy of Osteoarthrosis

I.B. Belyayeva

I.I. Mechnikov North-West State Medical University

Contact person: Irina Borisovna Belyayeva, belib@mail.ru

According to the recommendations released by The European League Against Rheumatism (2012) patients with osteoarthrosis are indicated to combine pharmacological and non-pharmacological methods of treatment. The main group of medicines used for its treatment is presented by non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID). Here, we provide with a comparative efficacy analysis for nimesulide and other NSAIDs and present its safety data (a risk of developing complications in GI-tract and liver) as well as discuss its chondroprotective effects.

Key words: osteoarthrosis, pharmacological and non-pharmacological methods of treatment, non-steroid anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2 inhibitors, nimesulide