

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и препарата на основе неомыляемых соединений авокадо и сои: первая линия контроля хронической мышечно-скелетной боли

А.Е. Каратеев

Адрес для переписки: Андрей Евгеньевич Каратеев, aekarateev@rambler.ru

Проведение обезболивающей терапии относится к числу главных направлений при ведении больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, такими как остеоартроз и неспецифическая боль в спине.

Патогенез боли носит многофакторный характер, поэтому ее лечение должно основываться на использовании препаратов с разным механизмом действия. Препаратами первой линии являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Самостоятельной группой лекарственных средств, которые могут использоваться в моно- или комбинированной терапии с быстродействующими анальгетиками для контроля хронической боли, являются хондропротекторы, оказывающие медленное противовоспалительное действие. В статье рассмотрены клинические достоинства одного из представителей группы НПВП – кетопрофена лизиновой соли (Артрозилена) и хондропротекторов – препарата неомыляемых соединений авокадо и сои (Пиаскледина).

Ключевые слова: остеоартроз, неспецифическая боль в спине, обезболивающая терапия, нестероидные противовоспалительные препараты, медленнодействующие симптоматические средства

Эффективный контроль боли – одна из ключевых задач повседневной врачебной практики. Независимо от причины появления (острая травма или хроническое системное заболевание) боль становится главным, наиболее тягостным проявлением патологии, в наибольшей степени оп-

ределяющим страдания пациента, нарушения функции пораженного органа и общую потерю трудоспособности [1].

Сегодня хроническую боль рассматривают как самостоятельный клинический синдром, значительно влияющий на жизненный прогноз. Боль сопровождается серьезными

изменениями гомеостаза, которые связаны с реакцией симпатoadrenalной системы: увеличением артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений и активацией тромбоцитов. Это приводит к повышению частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), способных привести к гибели пациента [2, 3].

Именно поэтому для любого практикующего врача важно знать основные подходы и средства для рациональной анальгетической терапии. Прежде всего это касается острой или хронической мышечно-скелетной боли (МСБ), возникающей при таких распространенных заболеваниях опорно-двигательного аппарата, как остеоартроз (ОА) и дорсопатия.

Развитие МСБ – сложный, многокомпонентный патологический процесс, центральным элементом которого является хроническое воспаление. Даже при заболеваниях, считавшихся ранее дегенеративными (ОА и хроническая люмбагия), отмечается локальный субклинический воспалительный процесс с продукцией цитокинов (интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)), медиаторов боли и воспаления (простагландин (ПГ) E2, субстанции Р). Биомеханические



расстройств, сопровождающие прогрессирование ОА, приводят к растяжению и травматизации связочного аппарата и околосуставных структур (околосуставных сумок, синовиальных влагалищ мышц) с последующим развитием воспаления в области прикрепления связок (энтезопатии), бурситов, тендинитов и тендовагинитов [1, 2]. В ответ на повреждение возникает стойкое защитное напряжение мышц. Мышечный спазм в свою очередь приводит к нарушению трофики и биомеханики. Таким образом, он становится еще одним элементом патогенеза хронической боли.

Стойкое раздражение болевых рецепторов может привести к стойким изменениям в периферической и центральной нервной системе (ЦНС). При этом включаются механизмы, являющиеся ключевыми факторами развития синдрома хронической боли, – феномен центральной сенситизации, «истощение» антиноцицептивной

системы, формирование деструктивной поведенческой реакции. Этим объясняется тот факт, что у 20–30% пациентов с ОА и хронической люмбагией боль приобретает невропатический характер. Пациенты описывают свои ощущения, используя слова, типичные для невропатической боли (жжение, зуд, онемение, покалывание) [1, 4].

Следовательно, контроль боли должен предполагать последовательное воздействие на ключевые звенья ее патогенеза (таблица). При этом очень важно добиться быстрого и максимально полного обезболивающего эффекта, поскольку недостаточная анальгезия создает основу для хронизации боли и превращения ее из приспособительного механизма в самостоятельный синдром, угрожающий здоровью и жизни [1].

Учитывая сказанное, препаратами первой линии для анальгетической терапии должны быть средства, обладающие значимым про-

тивовоспалительным эффектом. Это прежде всего нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), воздействующие на синтез ПГ, важнейших медиаторов боли и воспаления [3].

Необходимо отметить, что анальгетическое действие НПВП не исчерпывается снижением активности периферических болевых рецепторов. Не меньшее значение имеет их влияние на центральные механизмы формирования болевых ощущений. Прохождение мощного афферентного болевого импульса и стойкая активация нейронов, расположенных в задних рогах спинного мозга, вызывают реакцию глиальных клеток, которая сопровождается выбросом провоспалительных субстанций, прежде всего ПГ E2. НПВП способны проникать через гематоэнцефалический барьер и подавлять синтез этого медиатора [1, 3]. В настоящее время в распоряжении врачей имеется широкий спектр препаратов из группы НПВП. Один

Таблица. Патогенетический подход к лечению острой и хронической мышечно-скелетной боли

Основные элементы патогенеза боли	Терапевтический подход	Группы препаратов
Локальное воспаление	Противовоспалительная терапия	НПВП (системно и/или местно) Медленнодействующие симптоматические средства (хондропротекторы), например Пиаскледин Глюкокортикостероиды (локально) Антицитокиновая терапия (ингибиторы ФНО-альфа – инфликсимаб, адалимумаб и др.)
Мышечный спазм	Снижение повышенной мышечной возбудимости	Миорелаксанты и антиспастические средства (тизанидин, толперизон, баклофен)
Локальное воспаление структур связочного аппарата (энтезит)	Локальная противовоспалительная терапия	Локальные инъекции глюкокортикостероидов
Периферическая сенситизация	Снижение возбудимости периферических болевых рецепторов	НПВП (системно и/или местно) Ингибиторы фактора роста нервов (танезумаб*) Местные анестетики (локальные инъекции, трансдермальные формы) Капсаицин
	Активация антиноцицептивной системы	Опиоиды (включая трамадол)
Центральная сенситизация, дисфункция ноцицептивной системы	Снижение возбудимости нейронов, активация адренергических тормозных влияний	Габапентиноиды (габапентин, прегабалин), антидепрессанты (амитриптилин, дулоксетин), флупиртин
Нарушение биомеханики	Коррекция биомеханических нарушений	Ортезирование (использование трости, наколенников, ортопедических стелек и др.)
	Восстановление вязко-эластичных свойств синовиальной жидкости (при ОА)	Локальные инъекции гиалуроновой кислоты
Возбуждение центральных структур ноцицептивной системы	Снижение восходящего ноцицептивного влияния на уровне ЦНС	Центральные анальгетики: парацетамол, опиоиды (включая трамадол), каннабиноиды**

* Находится на стадии клинических испытаний.

** Запрещены в России.



из наиболее применяемых НПВП – кетопрофен. Он появился в Европе в 1971 г. и быстро завоевал репутацию эффективного и надежного анальгетика, которая сохраняется за ним уже 40 лет [5]. Многие эксперты связывают высокий анальгетический потенциал кетопрофена с особенностями его молекулы: липофильностью и относительно небольшими размерами. Этим объясняется его способность легко проникать в воспаленную ткань (например, в синовиальную полость при артрите) и создавать там высокую концентрацию [5–7]. Большое значение придается способности кетопрофена проникать через гематоэнцефалический барьер и его действию на центральные структуры ноцицептивной системы. Данные исследований подтверждают, что концентрации несвязанной фракции кетопрофена в плазме крови и ликворе примерно одинаковы.

Центральный эффект препарата связывают не только с ингибированием циклооксигеназы 2, но и с другими механизмами, в частности с влиянием на серотонинергическую антиноцицептивную систему [5–7].

Спектр применения кетопрофена достаточно широк – заболевания и патологические состояния, при которых назначение НПВП представляется целесообразным. Работу с препаратом облегчает наличие разных лекарственных форм: раствор для внутривенного (в/в) и внутримышечного (в/м) введения, таблетки, капсулы контролируемого высвобождения, крем, гель, мазь, ректальные свечи.

Кетопрофен – эффективное средство для ургентного обезболивания. Это подтвердили результаты метаанализа, оценивавшего эффект однократного приема кетопрофена в дозе 25–100 мг при острой послеоперационной боли. Материалом послужили данные 14 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (968 больных, получавших кетопрофен, и 520 – плацебо). Основным критерием оценки стало снижение боли на 50% на 4–6 часов. Для определения уровня боли использовали показатель

NNT (number need to treat) – число больных, которых необходимо пролечить для достижения одного положительного результата. NNT был равен 2,4–3,3, что свидетельствовало о достаточно высокой эффективности препарата [8].

Кетопрофен продемонстрировал свою эффективность и в стоматологии. Так, в работе N.Z. Olson и соавт. 239 пациентов, перенесших удаление 3-го моляра, получали кетопрофен в минимальной дозе (25 мг), ибупрофен в дозе 400 мг, парацетамол в дозе 1000 мг или плацебо. Главным методом оценки эффективности стало сравнение числа пациентов, у которых через 6 часов после экстракции зуба болевые ощущения отсутствовали. Данный результат был достигнут почти у всех больных, принимавших кетопрофен (99%) и ибупрофен (96%), у 88% принимавших парацетамол и у 33,6% принимавших плацебо. Таким образом, даже минимальная доза кетопрофена оказывает такой же выраженный обезболивающий эффект, как стандартные терапевтические дозы ибупрофена и парацетамола [9].

Удачным примером использования кетопрофена для ургентной анальгезии является работа I. Jokhio и соавт., изучавших действие кетопрофена и диклофенака у 180 пациентов, испытывавших выраженные боли (в среднем ~ 70 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)) вследствие травмы или острой патологии мягких тканей ревматической природы. При этом была использована так называемая ступенчатая терапия: в первый день НПВП применяли в виде в/м инъекций, затем перорально. Соответственно первая группа сначала получила две инъекции кетопрофена по 100 мг, затем принимала препарат перорально по 100 мг два раза в день. Вторая группа – две инъекции диклофенака по 75 мг, в дальнейшем – по 50 мг препарата перорально три раза в день. Курс лечения составил две недели. К концу наблюдения кетопрофен показал лучшие результаты. При этом 72% больных оценили его переносимость как хорошую или отличную.

Такую оценку диклофенаку дали лишь 50% пациентов [10].

P. Sarzi-Puttini и соавт. был проведен метаанализ 13 РКИ (n = 898), в которых сравнивалось действие кетопрофена в дозе 50–200 мг/сут с действием ибупрофена в дозе 600–1800 мг/сут и диклофенака в дозе 75–100 мг/сут у пациентов с разными ревматическими заболеваниями. Кетопрофен показал достоверное превосходство над диклофенаком в 9 РКИ из 13. При этом вероятность достижения благоприятного эффекта в результате приема кетопрофена была почти в два раза выше (отношение шансов (ОШ) 0,459 при 95%-ном доверительном интервале 0,33–0,58, p = 0,000) [11]. Преимущества кетопрофена были подтверждены европейским открытым исследованием, включавшим около 20 тыс. пациентов с различной ревматической патологией, в основном с ОА. Через месяц более 70% пациентов, принимавших кетопрофен в дозе 200 мг/сут, отметили хороший или превосходный результат лечения. При этом осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) суммарно возникли в 13,5% случаев, а язвы и кровотечения – в 0,03% [12].

Работа M. Schattenkirchner и соавт. показала хорошую переносимость кетопрофена у 823 больных ОА и ревматоидным артритом, получавших препарат в течение года. На фоне лечения осложнения со стороны ЖКТ возникли у 28% пациентов (у 1,7% серьезные), со стороны ССС – у 3,2%. Это небольшие цифры, если учитывать, что в исследовании участвовали преимущественно пациенты пожилого возраста с тяжелым коморбидным фоном [13].

Кетопрофен оказался эффективным и при лечении анкилозирующего спондилита (АС). Так, M. Dougados и соавт. доказали, что через шесть недель приема целекоксиба в дозе 200 мг, кетопрофена в дозе 200 мг и плацебо достоверной разницы в отношении обезболивающего действия между препаратами не было, при этом их действие существенно превосходило действие плацебо (n = 246). Было также



отмечено влияние препаратов на такие симптомы, как ночная боль и утренняя скованность, которые в большей степени отражают противовоспалительный эффект. Действие кетопрофена и целекоксиба практически не различалось: уменьшение ночных болей составило в среднем 21 и 27 мм ВАШ (в группе плацебо данный показатель увеличился на 13 мм), утренняя скованность уменьшилась на 16 и 17 минут (в группе плацебо не изменилась). Авторы сделали вывод: кетопрофен оказывает выраженное противовоспалительное действие при АС. Число осложнений со стороны ЖКТ на фоне приема целекоксиба и кетопрофена не различалось: 13 и 14% соответственно. На фоне приема плацебо данный показатель составил 8% [14].

Обсуждая безопасность кетопрофена, важно отметить, что результаты ряда популяционных исследований продемонстрировали существенный риск развития осложнений со стороны ЖКТ в результате приема препарата. Так, J. Castellsague и соавт. провели метаанализ 28 эпидемиологических работ (1980–2011 гг.), в которых оценивалось развитие осложнений со стороны ЖКТ при применении разных НПВП. Наименьший риск отмечен для целекоксиба – ОШ 1,45, ацеклофенака – 1,4 и ибупрофена – 1,84. Существенно выше – при использовании диклофенака – ОШ 3,34, мелоксикама – 3,47 и нимесулида – 3,83. Кетопрофен вошел в тройку препаратов с наибольшим риском – ОШ 3,92 (напроксен – 4,1, индометацин – 4,14) [15].

Иные данные были получены в масштабном популяционном исследовании A. Helin-Salmivaara и соавт., изучавших причины осложнений со стороны ЖКТ, кровотечений, язв и перфорации, отмеченных в 9191 случае в Финляндии в 2000–2004 гг. Контрольную группу составили 41 780 лиц того же пола и возраста. Риск осложнений со стороны ЖКТ при использовании кетопрофена оказался ниже по сравнению с диклофенаком – ОШ 3,7 и 4,2 соответственно. При этом ОШ для мелоксикама, нимесу-

лида и эторикоксиба составило 3,4, 4,0 и 4,4 соответственно [16].

В России также накоплен большой опыт применения кетопрофена. В частности, проведен ряд клинических исследований, результаты которых показали не только хороший терапевтический потенциал препарата, но и низкую частоту осложнений [17–19].

Среди них следует выделить работу Л.Б. Лазебника и соавт., в которой сравнивались четыре НПВП: лорноксикам, нимесулид, целекоксиб и кетопрофен. В исследование было включено 132 больных ОА. Его длительность составила три месяца. Авторы изучали риск развития осложнений со стороны ЖКТ, точную динамику АД. Кетопрофен продемонстрировал хорошую переносимость: число больных с эрозиями и язвами после использования лорноксикама составило 66% (!), нимесулида – 13,5%, кетопрофена – 13,0%, целекоксиба – 8,3%. Повышение АД свыше 130/90 мм рт. ст. было отмечено лишь у 2% больных, получавших кетопрофен. В отношении лорноксикама и нимесулида ситуация оказалась иной – у пациентов, принимавших эти препараты, повышение АД отмечено в 11 и 13% случаев соответственно [19]. Эта работа показала одно из наиболее ценных качеств кетопрофена – относительно низкий риск осложнений со стороны ССС.

Связь между приемом кетопрофена и развитием инфаркта миокарда (ИМ) определялась в нескольких эпидемиологических исследованиях. Так, низкий риск развития ИМ при использовании кетопрофена был показан американскими учеными G. Singh и соавт. Они изучили причины 15 343 эпизодов ИМ (группа контроля – 61 372 человека). Оказалось, что прием кетопрофена ассоциировался с наименьшим риском ИМ (ОШ 0,88), даже по сравнению с напроксеном (ОШ 1,08), который считается препаратом, наиболее безопасным в отношении ССС [20].

Похожие результаты получены M. Solomon и соавт., сравнивавшими частоту использования различных НПВП у 4425 больных, у ко-

торых развился ИМ, и 17 700 лиц без данного осложнения. Согласно полученным данным, различий в частоте приема кетопрофена в этих группах не выявлено: препарат получали 53 больных в группе ИМ (1,2%) и 190 лиц в контрольной группе (1,1%). Был сделан вывод: использование кетопрофена не повышает риск развития ИМ [21].

Низкий сердечно-сосудистый риск для кетопрофена показали и результаты исследования финских ученых, сопоставивших данные о приеме НПВП у 33 309 пациентов, перенесших ИМ, и 138 949 здоровых лиц. Оказалось, что прием кетопрофена не увеличивал риск сердечно-сосудистых катастроф (ОШ 1,11). Для других НПВП он был существенно выше – для диклофенака составил 1,35, мелоксикама – 1,25, нимесулида – 1,69 [22].

Ученые из Тайваня оценили риск осложнений со стороны ССС при применении НПВП на основании данных национальной системы здравоохранения. Среди 13,7 млн пациентов, использовавших НПВП, ИМ перенесли 8354. При пероральном приеме кетопрофена уровень риска был минимальным (ОШ 1,17). Препарат оказался безопаснее большинства других НПВП. Несколькими ситуациями отмечалась в случае парентерального введения препарата: риск развития ИМ в отношении кетопрофена и диклофенака был примерно равным – ОШ 2,34 и 1,88 соответственно, но значительно ниже по сравнению с кеторолаком – 4,27 [23].

Ценность кетопрофена как универсального анальгетика существенно выросла, когда была создана кетопрофена лизиновая соль (КЛС), отличающаяся повышенной биодоступностью и устойчивой фармакодинамикой. Эффективная концентрация препарата в плазме крови достигается уже через 15–20 минут после перорального приема и 10–15 минут после в/м введения. Молекула КЛС при наличии биологического «проводников» хорошо проникает через кожу, что сделало ее весьма удачной субстанцией для производства локальных форм НПВП.

Ревматология

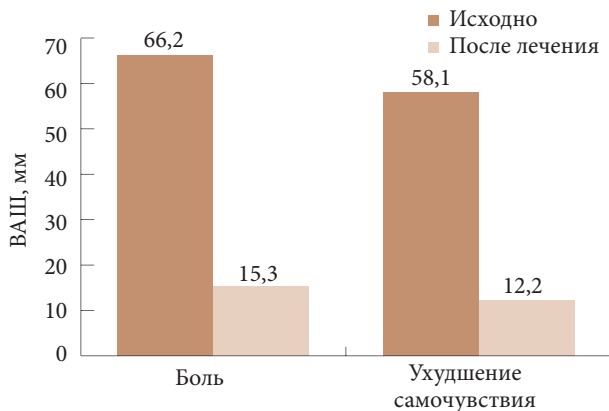


Рис. 1. Оценка эффективности двухнедельного курса кетопрофена лизиновой соли (Артрозилена) у больных (исследование КУЛОН) [24]

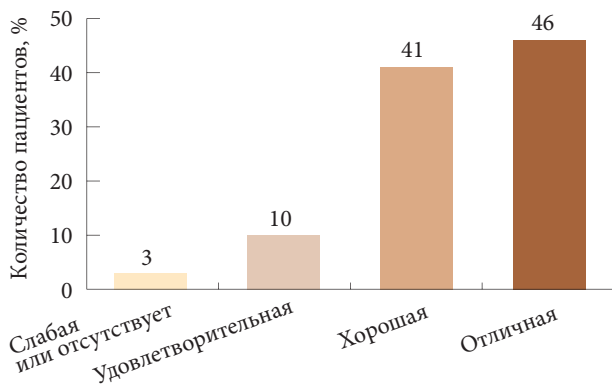


Рис. 2. Субъективная оценка больными эффективности двухнедельного курса кетопрофена лизиновой соли (Артрозилена) (исследование КУЛОН) [24]

КЛС представлена на российском рынке препаратом Артрозилен®. В распоряжении врачей имеется широкий выбор лекарственных форм: раствор для в/м и в/в введения, капсулы 320 мг контролируемого высвобождения для приема один раз в сутки, суппозитории, а также высокодозный гель и спрей для наружного применения. Такое разнообразие форм позволяет практикующему врачу подобрать схему применения КЛС в зависимости от особенностей пациента и клинической ситуации.

Серьезной проверкой препарата Артрозилен® стало исследование КУЛОН (Кетопрофен: удовлетворенность лечением и оценка нежелательных яв-

лений). Эффективность Артрозилена оценивалась у 3349 пациентов с выраженными болями, связанными с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, преимущественно ОА и люмбагиями. В зависимости от клинической ситуации врачи назначали разные формы препарата: растворы для в/м введения, пероральные, локальные (спрей) или ректальные. Гибкая схема применения Артрозилена позволила добиться быстрого и значимого улучшения у большинства пациентов. Так, выраженность боли по ВАШ снизилась с $66,2 \pm 16,6$ до $15,3 \pm 13,6$ мм. При этом 87% больных оценили эффективность терапии как хорошую или превосходную (рис. 1 и 2). Побочные эффекты были отмечены в 11,7% случаев, а серьезные осложнения – лишь в 0,75% [24].

НПВП – ценный, но относительно небезопасный инструмент обезболивающей терапии. Конечно, учет факторов риска и рациональная профилактика (использование ингибиторов протонной помпы при повышенном риске осложнений со стороны ЖКТ) способны значительно снизить частоту лекарственных осложнений. Тем не менее применение НПВП имеет определенные ограничения, особенно у лиц старшей возрастной группы с серьезным коморбидным фоном. Именно поэтому большой интерес вызывает другая группа препаратов – хондропротекторы (медленнодействующие симптоматические средства). К хондропротекторам относятся неомыляемые соединения авокадо и сои (НСАС), хондроитин, глюкозамин и диацереин. Согласно последним данным, эти лекарства оказывают медленно развивающийся противовоспалительный эффект и снижают активность биологически активных веществ, участвующих в процессах деструкции суставного хряща [1]. Главными их достоинствами считаются хорошая переносимость и низкая частота развития серьезных побочных эффектов, за исключением диацереина, прием которого часто вызывает диарею.

Одним из представителей препаратов группы хондропротекторов является Пиаскледин, относящийся к НСАС.

Обезболивающее и структурно-модифицирующее действие Пиаскледина связано со снижением синтеза ИЛ-1 и -6, подавлением активности агрессивных ферментов коллагеназы и стромелизина, которое реализуется через усиление синтеза ингибитора активатора плазминогена 1, а также со стимуляцией репаративных процессов в хондроцитах путем усиления синтеза фактора роста (TGF-бета-1) [25, 26].

Терапевтический потенциал Пиаскледина доказан результатами серии клинических исследований, полностью соответствующих последним требованиям доказательной медицины. В частности, это исследование F. Blotman и соавт., в ходе которого 164 больных ОА, испытывавших умеренные или сильные боли в суставах, получали НСАС (300 мг в сутки) или плацебо в течение трех месяцев. В качестве дополнительного анальгетика использовался парацетамол (в режиме «по требованию»). Основным критерий оценки – потребность в НПВП. На фоне приема НСАС она оказалась достоверно ниже – 43,4% против 69,7% больных соответственно ($p < 0,001$). Кроме того, в группе НСАС функциональный индекс Лекена был достоверно выше – в среднем -2,3 балла против -1,0 балла ($p < 0,001$) [27].

Аналогичные данные получены в исследовании E. Maheu и соавт., выполненном по сходному плану. Длительность работы составила шесть месяцев. По основным показателям Пиаскледин превосходил плацебо: средняя выраженность боли и нарушений функции по ВАШ через шесть месяцев наблюдения составила 35,3 и 45,7 мм ($p < 0,05$) и 33,9 и 47,1 мм ($p < 0,05$) соответственно. Существенно больше пациентов, получавших НСАС, оценили эффективность терапии как хорошую или очень хорошую (53% против 30%). Важным результатом работы стала оценка потребности в НПВП через два месяца после прекращения приема НСАС



и плацебо. Потребность в НПВП составила 40,5 и 56,4% ($p < 0,05$). По мнению авторов, сохранение симптоматического эффекта после прекращения приема действующего вещества свидетельствовало о развитии структурно-модифицирующего действия [28].

Наиболее интересным из РКИ, продемонстрировавшим симптоматическое действие НСАС, является работа Т. Appelboom и соавт. В исследуемую группу было включено 260 больных с гонартрозом, нуждавшихся в постоянном приеме НПВП. Доза НПВП в среднем превышала 130 мг в пересчете на диклофенак (максимально допустимая суточная доза этого препарата в Европе – 150 мг). В течение трех месяцев больные получали НСАС в дозе 300 или 600 мг в сутки или плацебо, при этом прием НПВП и дополнительных анальгетиков не прекращался. Со второго месяца наблюдения в обеих лечебных группах наблюдался четкий симптоматический эффект, выразившийся как в достоверном снижении боли, так и в существенном снижении средней суточной дозы НПВП [29]. Следует отметить, что НСАС в обеих дозировках хорошо переносился: общее число нежелательных явлений составило в трех группах 32,1, 27,9 и 26,1% соответственно (различие недостоверно).

Структурно-модифицирующее действие Пиаскледина подтвердило исследование Е. Maheu и соавт. 399 больных коксартрозом получали Пиаскледин или плацебо в течение трех лет. В итоге пациентов, у которых отмечалось значимое ($> 0,5$ мм) сужение щели тазобедренного сустава, в основной группе, получавшей Пиаскледин, оказалось на 20% меньше ($p < 0,05$) [30].

Эффективность Пиаскледина при ОА подтверждена данными метаанализа, проведенного R. Christensen и соавт. Авторы оценивали результаты четырех РКИ ($n = 764$), длительность которых составляла 3–12 месяцев. Пиаскледин был достоверно эффективнее плацебо как в отношении облегчения боли, так и динамики индекса Лекена. Число больных, у которых отмечалось зна-

чимое улучшение (минимум на 20% в сравнении с исходным уровнем), в группе Пиаскледина было почти в два раза больше (относительный риск 2,19) [31].

В работе К. Pavelka и соавт. сравнивалась эффективность Пиаскледина (300 мг один раз в сутки) с эффективностью хондроитина (400 мг три раза в сутки) при гонартрозе. Исследуемую группу составили 360 больных, срок терапии – шесть месяцев, время наблюдения после прекращения активного лечения – два месяца. Эффективность Пиаскледина и хондроитина была сопоставимой: индекс выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index – WOMAC) снизился почти на 50%. Около 80% больных в обеих группах оценили эффективность терапии как хорошую или превосходную. Был сделан вывод: однократный прием хондропротективного препарата является более удобным для пациентов, чем многократный прием [32].

При этом авторы этих двух исследований отметили лучшую переносимость Пиаскледина в отсутствие серьезных побочных эффектов.

Терапевтические эффекты Пиаскледина признаны ведущими экспертами-ревматологами. Этот препарат занял достойное место среди методов фармакологического воздействия, включенных в последние рекомендации Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) для фармакотерапии гонартроза и коксартроза. На сегодняшний день НСАС являются одними из наиболее применяемых средств в европейских странах для лечения ОА крупных суставов.

В России также проведена активная проверка Пиаскледина. Так, в открытом шестимесячном исследовании сравнивался эффект лечения в группах больных ОА крупных суставов ($n = 92$), получавших НПВП и НПВП в сочетании с Пиаскледином. В группе комбинированной терапии наблюдалось более быстрое улучшение

(уже к концу первого месяца терапии), достоверное снижение потребности в НПВП и более стойкий эффект [33].

Подобные результаты получены Л.И. Алексеевой и соавт., которые оценивали эффективность комбинации «Пиаскледин + ибупрофен» и ибупрофена у 40 больных ОА мелких суставов кисти. По окончании активной терапии (через четыре месяца) в группе Пиаскледина и ибупрофена отмечалось преимущество в отношении снижения уровня боли, улучшения функций и удовлетворенности лечением. При этом у большинства больных данной группы удалось снизить дозу, а в 30% случаев отказаться от приема НПВП, что существенно улучшило переносимость лечения [34].

Эффективность комбинации Артрозилен (КЛС) и Пиаскледина с эффективностью Артрозилен у 60 пациентов с болью в спине сравнивали В.В. Алексеев и соавт. КЛС применялась короткими курсами, а Пиаскледин – постоянно в течение шести месяцев. Комбинированное лечение оказалось более эффективным: уже через месяц после начала терапии у пациентов, получавших Артрозилен® и Пиаскледин, наблюдалось достоверно более значимое снижение боли, чем в контрольной группе. Через 12 месяцев только двум больным, получавшим Пиаскледин, потребовался прием НПВП [35].

Проанализировав опыт клинического использования Пиаскледина, можно сделать вывод, что этот препарат обладает анальгетическим и противовоспалительным потенциалом, который позволяет считать его самостоятельным средством для лечения хронической мышечно-скелетной боли. Хотя Пиаскледин апробирован для лечения ОА, его применение представляется оправданным и в других клинических ситуациях – в частности, при лечении хронической боли в спине. Тем более что в патогенезе этого заболевания активное участие принимает поражение фасеточных суставов, которое, по сути, является проявлением ОА.

Ревматология

Дебют анальгетической терапии с использованием комбинации НПВП и Пиаскледина считается удачным с точки зрения патогенеза мышечно-скелетной боли и практической целесообразности. Эффект Пиаскледина развивается не сразу, поэтому назначение быстродействующих препаратов, таких как Артрозилен®, позволяет добиться улучшения уже на первом этапе лечения. При выраженной боли может быть оправданно кратковременное использование инъекционной формы Артрозилена с переходом в дальнейшем на

пероральный прием препарата. Локальные формы КЛС могут дополняться капсулами с контролируемым высвобождением или применяться в качестве самостоятельного метода обезболивания. В ряде случаев – в частности, у больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском, когда системное использование НПВП противопоказано, – применение локальных форм Артрозилена может стать единственным возможным методом терапии НПВП. Улучшение, достигнутое на фоне применения КЛС, в дальнейшем

будет поддерживаться нарастающим эффектом Пиаскледина. Соответственно через один-два месяца лечения можно будет отказаться от использования НПВП и контролировать боль пролонгированным на несколько месяцев приемом Пиаскледина. При этом возможность однократного приема и низкий риск развития осложнений делают применение Пиаскледина очень удобным, а главное, безопасным методом контроля боли, что особенно важно у лиц пожилого возраста с коморбидной патологией. ☺

Литература

1. Боль. Практическое руководство для врачей / под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. М.: РАМН, 2012.
2. Lee Y.C. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2013. Vol. 15. № 1. P. 300.
3. Карамеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.
4. Fishbain D.A., Cole B., Lewis J.E., Gao J. What is the evidence that neuropathic pain is present in chronic low back pain and soft tissue syndromes? An evidence-based structured review // *Pain Med.* 2014. Vol. 15. № 1. P. 4–15.
5. Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Lanata L. et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? // *Reumatismo.* 2010. Vol. 62. № 3. P. 172–188.
6. Kokki H. Ketoprofen pharmacokinetics, efficacy, and tolerability in pediatric patients // *Paediatr. Drugs.* 2010. Vol. 12. № 5. P. 313–329.
7. Díaz-Reval M.I., Ventura-Martínez R., Déciga-Campos M. et al. Evidence for a central mechanism of action of S-(+)-ketoprofen // *Eur. J. Pharmacol.* 2004. Vol. 483. № 2–3. P. 241–248.
8. Barden J., Derry S., McQuay H., Moore R. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 4. CD007355.
9. Olson N.Z., Otero A.M., Marrero I. et al. Onset of analgesia for liquigel ibuprofen 400 mg, acetaminophen 1000 mg, ketoprofen 25 mg, and placebo in the treatment of postoperative dental pain // *J. Clin. Pharmacol.* 2001. Vol. 41. № 11. P. 1238–1247.
10. Jokhio I., Siddiqui K., Waraich T. et al. Study of efficacy and tolerance of ketoprofen and diclofenac sodium in the treatment of acute rheumatic and traumatic conditions // *J. Pak. Med. Assoc.* 1998. Vol. 48. № 12. P. 373–376.
11. Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Lanata L., Bagnasco M. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2013. Vol. 31. № 5. P. 731–738.
12. Le Loet X. Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20,000 patients // *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 1989. Vol. 83. P. 21–27.
13. Schattenkirchner M. Long-term safety of ketoprofen in an elderly population of arthritic patients // *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 1991. Vol. 91. P. 27–36.
14. Dougados M., Béhier J., Jolchine I. et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug // *Arthritis. Rheum.* 2001. Vol. 44. № 1. P. 180–185.
15. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project) // *Drug Saf.* 2012. Vol. 35. № 12. P. 1127–1146.
16. Helin-Salmivaara A., Saarelainen S., Gronroos J.M. et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: a case-control study in a general population // *Scand. J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 42. № 8. P. 923–932.
17. Чичасова Н.В., Иммаметдинова Г.Р., Карамеев А.Е. и др. Эффективность и безопасность кетопрофена (кетонал) при ревматоидном артрите (клинико-эндоскопическое исследование) // Научно-практическая ревматология. 2001. № 1. С. 46–52.
18. Осипова Н.А., Петрова В.В., Ермолаев П.М., Берснев В.А. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении послеоперационной боли у онкологических больных // Фарматека. 2006. № 6. С. 74–78.
19. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Коломиец Е.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения кетопрофена, лорноксикама, нимесулида и целекоксиба у больных остеоартрозом // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12. № 14. С. 844–847.
20. Singh G., Mithal A., Triadafilopoulos G. Both selective COX-2 inhibitors and non-selective NSAIDs increase the risk of acute myocardial infarction in patients with arthritis; selectivity is with patients, not the drug // *Ann. Rheum. Dis.* 2005. Vol. 64. Suppl. 3. P. 85.



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российское медицинское общество по артериальной гипертонии
Европейское общество по артериальной гипертонии
Российский кардиологический
научно-производственный комплекс Минздрава РФ



XI ежегодный Всероссийский конгресс по артериальной гипертонии

**18-20 марта 2015 года
г. Кемерово**

**ПРИЕМ ТЕЗИСОВ ДО 15 ЯНВАРЯ 2015 Г.
WWW.GIPERTONIK.RU**

21. Solomon D.H., Glynn R.J., Levin R., Avorn J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction // Arch. Intern. Med. 2002. Vol. 162. № 10. P. 1099–1104.
22. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland // Eur. Heart J. 2006. Vol. 27. № 14. P. 1657–1663.
23. Shau W.Y., Chen H.C., Chen S.T. et al. Risk of new acute myocardial infarction hospitalization associated with use of oral and parenteral non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a case-crossover study of Taiwan's National Health Insurance claims database and review of current evidence // BMC Cardiovasc. Disord. 2012. Vol. 12. P. 4.
24. Каратеев А.Е., Журавлева М.В., Алексеев В.В. и др. Эффективность комбинации лекарственных форм кетопрофена лизиновой соли (Артрозилен) у пациентов с мышечно-скелетной болью в клинической практике. Исследование КУЛОН (Кетопрофен: удовлетворенность лечением и оценка нежелательных явлений) // Клиническая фармакология и терапия. 2013. Т. 22. № 4. С. 23–30.
25. Henrotin Y.E., Deberg M.A., Crielgaard J.M. et al. Avocado/soybean unsaponifiables prevent the inhibitory effect of osteoarthritic subchondral osteoblasts on aggrecan and type II collagen synthesis by chondrocytes // J. Rheumatol. 2006. Vol. 33. № 8. P. 1668–1678.
26. Henrotin Y.E., Sanchez C., Deberg M. et al. Avocado/soybean unsaponifiables increase aggrecan synthesis and reduce catabolic and proinflammatory mediator production by human osteoarthritic chondrocytes // J. Rheumatol. 2003. Vol. 30. № 8. P. 1825–1834.
27. Blotman F., Maheu E., Wulwik A. et al. Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Rev. Rhum. Engl. Ed. 1997. Vol. 64. № 12. P. 825–834.
28. Maheu E., Mazières B., Valat J. et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month followup demonstrating a persistent effect // Arthritis Rheum. 1998. Vol. 41. № 1. P. 81–91.
29. Appelboom T., Schuermans J., Verbruggen G. et al. Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double blind, prospective, placebo-controlled study // Scand. J. Rheumatol. 2001. Vol. 30. № 4. P. 242–247.
30. Maheu E., Cadet C., Marty M. et al. Evaluation of the structure-modifying effect of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in hip osteoarthritis (OA): results of the ERADIAS study, a 3-year prospective, randomized, double-blind, placebo controlled trial // Arthritis Rheum. 2009. Vol. 60. Suppl. 10. P. 847.
31. Christensen R., Bartels E.M., Astrup A., Bliddal H. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials // Osteoarthritis Cartilage. 2008. Vol. 16. № 4. P. 399–408.
32. Pavelka K., Coste P., Géher P., Krejci G. Efficacy and safety of piасsledine 300 versus chondroitin sulfate in a 6 months treatment plus 2 months observation in patients with osteoarthritis of the knee // Clin. Rheumatol. 2010. Vol. 29. № 6. P. 659–670.
33. Чичасова Н.В., Алексеева Л.И., Бадюкин В.В., Шостак Н.А. Опыт применения неомыляемых соединений авокадо и бобов сои (Пиаскледин) в лечении остеоартроза различной локализации // Русский медицинский журнал. 2014. № 7. С. 524–527.
34. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Кашеварова Н.Г. и др. Применение Пиаскледина при остеоартрозе суставов кистей // Фарматека. 2010. № 10. С. 48–55.
35. Алексеев В.В., Алексеев А.В., Гольдзон Г.Д. Неспецифическая боль в нижней части спины: от симптоматического лечения к патогенетическому // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. № 2. С. 51–55.

Non-Saponifiables of Avocado and Soya Bean: the First-Line Therapy of Chronic Musculoskeletal Pain

A.Ye. Karateyev

Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Andrey Yevgenyevich Karateyev, aekarateev@rambler.ru

Analgesia is an essential part of the management of musculoskeletal system disorders (osteoarthritis and non-specific back pain). Due to multifactorial pathogenesis, therapy of pain is multicomponent, involving agents with different mechanisms of action. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are first-line therapies. Chondroprotective agents are characterized by slow-onset anti-inflammatory effects and may be used for single-drug therapy or in combinations with fast-acting analgesics in the management of chronic pain. The article analyses clinical value of non-steroidal anti-inflammatory agent ketoprofen lysine salt (Artrosilen) and chondroprotective preparation of non-saponifiables of avocado and soya bean (Piascledine).

Key words: osteoarthritis, non-specific back pain, analgesic therapy, non-steroidal anti-inflammatory drugs, slow-acting symptomatic therapies