

– угнетать продукцию протеогликанов, коллагена II типа, ингибиторов энзимов.

Определенную роль в патогенезе ОА играет и апоптоз хондроцитов. И хотя число клеток, подвергающихся апоптозу,



Рис. 4. Дисбаланс между синтезом и деградацией внеклеточного матрикса хряща при ОА (адаптировано по J.P. Pelletier et al., 2001)

невелико (приблизительно 0,1% общей популяции хондроцитов), погибшие клетки не могут быть эффективно удалены из хряща, и продукты их распада могут активировать процесс дальнейшего разрушения матрикса.

Вышеперечисленные факторы, принимающие участие в патогенезе ОА, можно разделить на две группы: отвечающие за синтез и деградацию внеклеточного матрикса (рис. 4).

Результатом дегенеративных процессов, которые происходят в хряще при ОА, является его размягчение и разрыхление, появление трещин. Костные поверхности, лишённые амортизации из-за деструкции хряща, подвергаются чрезмерной и неравномерной механической нагрузке. В субхондральной кости появляются зоны динамической перегрузки, которые вызывают перераспределение и нарушение микроциркуляции. Это способствует развитию субхондрального остеосклероза, кистовидной перестройки, изменению кривизны суставных поверхностей и образованию краевых костно-хрящевых разрастаний – остеофитов.

НПВП в лечении ОА: влияние на метаболизм хряща

Медикаментозная терапия ОА должна быть направлена, во-первых, на купирование болевого синдрома и нормализацию функции поражённых суставов; во-вторых – на замедление темпов прогрессирования заболевания, нормализацию или стабилизацию структурных изменений в гиалиновом хряще, профилактику изменений в непораженном суставе (табл.).

Таблица. Остеоартроз суставов кистей: рекомендации EULAR-2006			
Метод лечения	Уровень доказательности	Исследования/пациенты	Продолжительность исследования
Обучение + упражнения	1B	1/40	3 мес
Шины	1A	2/47	1 нед
НПВП	1A	2/654	2-4 мес
НПВП местно	1A	2/131	2-3 мес
Капсаицин местно	1A	2/138	4 нед
Хондроитин сульфат	1B	1/92	3 год
Хондроитин полисульфат	1B	1/130	3 год
Кортикостероиды в/суставно	1B	1/40	24 нед
Хирургия	1A	7/384	3-66 мес

Наиболее часто для купирования болевого синдрома при ОА используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Следует отметить, что они относятся к числу наиболее широко применяемых в клинической практике лекарственных средств. Так, по данным В.А. Насоновой (1995), ежегодно в мире врачи выписывают около 500 млн рецептов на препараты этой группы; помимо этого, потребляется огромное количество безрецептурных НПВП. Предполагается, что ежедневно более 30 млн человек принимают эти лекарственные средства, из них 2/3 – без назначения и контроля врача.

Пациенты и врачи предпочитают НПВП парацетамолу (T. Pincus et al., 2000), хотя последний считается препаратом первой линии в лечении ОА (прежде всего как анальгетик) и характеризуется лучшей переносимостью, чем неселективные НПВП. Но предпочтения врачей и пациентов находят подтверждение в результатах клинических исследований, в которых НПВП демонстрируют более выраженный анальгетический эффект при ОА, чем парацетамол (G.P. Geva et al., 2002; L. Rickavance et al., 1995).

Помимо купирования болевого синдрома, медикаментозная терапия ОА должна быть направлена на замедление темпов прогрессирования заболевания. С этой целью применяются

лекарственные средства с хондропротекторной активностью, к которым относятся не только хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат и гидрохлорид, диацереин, пиаскледин и гиалуроновая кислота, но и некоторые НПВП. Положительное влияние этих препаратов, по всей видимости, связано с угнетением персистирующего воспаления (подавление образования провоспалительных простагландинов, цитокинов, свободных кислородных радикалов, протеаз) в тканях сустава и гиалиновом хряще (В.А. Насонова, Я.А. Сигидин, 1985; E.C. Huskisson, 1990).

При выборе НПВП для лечения больного ОА врач должен учитывать не только анальгезирующий эффект препарата, но и влияние на метаболизм суставного хряща и вышеперечисленные звенья патогенеза ОА. Предпочтение следует отдавать препаратам, которые не только купируют болевой синдром и явления синовита, но и задерживают развитие дегенеративно-дистрофических изменений в хряще.

По влиянию на гиалиновый хрящ в настоящее время НПВП разделяют на три группы: оказывающие протекторное, негативное действие или нейтральные. В ряде сообщений указывается, что длительный прием некоторых НПВП может способствовать усилению деградации хряща и прогрессированию патологического процесса в суставах при ОА. Так, индометацин угнетает синтез протеогликанов, коллагена II типа и гиалуроновой кислоты хондроцитами, а также приводит к преждевременной гибели хондроцитов (C. Ding, 2002). E.C. Huskisson и соавт. (1995) в рандомизированном контролируемом исследовании продемонстрировали, что на фоне приема индометацина наблюдалось сужение суставной щели у 47% больных ОА коленных суставов по сравнению с 22% в группе плацебо.

Некоторые другие НПВП (ибупрофен, салицилаты, фенпрофен) при систематическом применении в течение 4-6 мес также ускоряют деструкцию хряща, угнетая синтез простагландинов, пролиферацию хондроцитов и ингибируя ферменты, необходимые для синтеза гликозаминогликанов (M. Doherty, 1989; K.D. Brandt, 1991; M. Ostensen, 1991). В то же время диклофенак не оказывает негативного влияния на метаболизм хряща. Показано, что диклофенак *in vitro* не подавляет биосинтез протеогликанов в концентрациях, эквивалентных таковым у людей, а *in vivo* подавляет активность хондроцитов реберного хряща, но стимулирует хондроциты суставного хряща (V.A. Knokher et al., 1993).

Ряд НПВП обладает хондропротекторным эффектом: они подавляют продукцию ИЛ-1 и экспрессию рецептора этого цитокина; стимулируют синтез факторов роста, включая трансформирующий фактор роста β (TGFβ); ингибируют деградацию агрекана; замедляют катаболизм хряща; нейтрализуют действие металлопротеиназ; снижают интенсивность апоптоза хондроцитов (Y. Henrotin, T. Reginster, 1999). Имеющиеся на сегодня данные позволяют отнести к группе хондропротекторных НПВП и нимесулид.

Нимесулид – это НПВП с уникальной химической структурой, который относится к классу сульфонамидов, обладает выраженным эффектом ингибирования ЦОГ-2 и минимальным воздействием на ЦОГ-1. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что нимесулид в стандартной дозе 100 мг дважды в сутки эффективен для симптоматического лечения ОА.

Нельзя не отметить, что нимесулид, помимо противовоспалительного и анальгезирующего действия, опосредованно через ингибирование ЦОГ-2, оказывает ряд других фармакологических эффектов, особенно важных в лечении ОА: подавляет синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, TNFα), фосфодиэстеразы-4 (фермента, необходимого для активации клеток, ответственных за острый воспалительный ответ), металлопротеиназ, активность NO-синтетазы и образование оксида азота, апоптоз хондроцитов и других клеток соединительной ткани; ингибирует гидроксил- и супероксид-радикалы; способствует высвобождению гистамина из тучных клеток и базофилов, активации синтеза ингибитора активатора плазминогена и др.

Способность нимесулида положительно влиять на метаболизм хряща была показана в эксперименте *in vitro* (J.P. Pelletier et al., 1993). Целью исследования было сравнить влияние нимесулида и напроксена на ИЛ-1-стимулированную деградацию хряща человека и синтез металлопротеаз. Для этого был получен хрящ от 11 пациентов с ОА, перенесших тотальное эндопротезирование коленного сустава и не получавших за последние 6 мес до хирургического вмешательства внутрисуставные инъекции кортикостероидов. Образцы хрящевой ткани были помещены в среду, содержащую, помимо прочих компонентов, необходимых для поддержания жизнедеятельности хондроцитов, человеческий рекомбинантный ИЛ-1β в концентрации, сопоставимой с таковой в синовиальной жидкости больных ОА. Образцы были разделены на три группы:

- инкубация с добавлением нимесулида (0,03-30 мг/л);
- инкубация с напроксеном (10-90 мг/л);
- контроль.

Результаты исследования продемонстрировали, что нимесулид подавлял выделение в среду протеогликанов (то есть

деградацию хряща) на 25% в максимальной терапевтической концентрации (3 мг/л, $p < 0,002$ по сравнению с контролем). Напроксен подавлял расщепление протеогликанов в концентрации 10 мг/л на 25% и в терапевтической концентрации 90 мг/л на 12% ($p < 0,04$ по сравнению с контролем). Нимесулид оказывал выраженное влияние на синтез стромелизина с максимальным эффектом в терапевтической концентрации (45%). Эффект напроксена был менее выражен с максимумом (35%) в дозе 30 мг/л. Влияние этих НПВП на синтез коллагена было не таким значительным, как на продукцию стромелизина, при этом достоверное снижение отмечалось только под действием нимесулида в концентрации 0,3 мг/л (в пределах терапевтического диапазона).

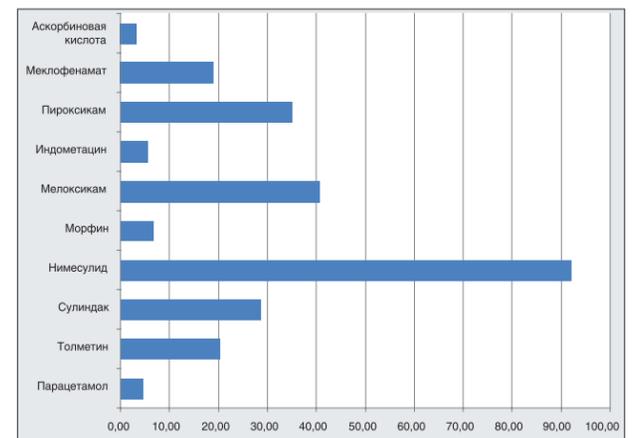


Рис. 5. Подавление (%) активности коллагеназы при инкубации препаратом в концентрации 10 мкмоль (A. Baccacchini et al., 1998)

В одном из сравнительных исследований по изучению антиколлагеназной активности разных НПВП (A. Baccacchini et al., 1998) было показано, что нимесулид обладает максимальной ингибирующей активностью в отношении ММП (коллагеназы) в сравнении с другими НПВП (рис. 5).

Показанные *in vitro* свойства нимесулида были подтверждены и в исследованиях *in vivo*. Так, в проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании M. Bianchi et al. (2007) сравнивали влияние нимесулида и целекоксиба, для которого ранее был показан хондропротекторный эффект (S. Mastbergen et al., 2006; M. Alvarez-Sofia et al., 2006; A. Wanders et al., 2005 и др.), на болевой синдром и концентрацию маркеров воспаления (ИЛ-6 и ИЛ-8) и медиаторов боли (субстанция P) в синовиальной жидкости у больных ОА коленного сустава. В исследовании приняли участие 44 мужчин и женщин с подтвержденным диагнозом ОА согласно критериям Американского ревматологического общества, которые были рандомизированы на группы приема нимесулида 100 мг 2 раза в сутки и целекоксиба 200 мг 1 раз в сутки. Основным критерием эффективности терапии была интенсивность болевого синдрома по шкале ВАШ (от 0 до 100 мм).

Это исследование показало, что у пациентов с синовиальным выпотом анальгетический эффект нимесулида был более выраженным, чем целекоксиба. В группе пациентов, получавших нимесулид, показатели по ВАШ через 30 мин после приема лекарства были достоверно ниже, чем до приема препарата, тогда как в группе целекоксиба эта разница не была статистически значимой. Кроме того, болевой синдром в группе нимесулида уменьшался в большей степени, чем в группе целекоксиба. Данный факт коррелировал со значительным снижением концентрации субстанции P в синовиальной жидкости только в группе нимесулида. Как известно, субстанция P высвобождается афферентными нервными волокнами, иннервирующими сустав, и оказывает провоспалительный и проболовой эффекты, активизирует иммунные процессы и синовиоциты, индуцирует хемотаксис моноцитов и макрофагов, а также стимулирует выработку простагландинов и некоторых других цитокинов, включая ИЛ-6. Таким образом, выраженное уменьшение содержания субстанции P при лечении нимесулидом может объяснить анальгетический и противовоспалительный эффекты этого препарата у больных ОА. У пациентов без синовиального выпота эффективность лечения обоими препаратами была сопоставимой.

Что касается влияния на маркеры воспаления, содержание ИЛ-6 в синовиальной жидкости в 1-й и 14-й день лечения достоверно снижалось в группе нимесулида (средний базальный уровень – 390 пг/мл; после приема препарата в 1-й день – 306 пг/мл; после приема препарата на 14-й день – 255 пг/мл). Напротив, в группе целекоксиба значимое снижение концентрации ИЛ-6 было отмечено только на 14-й день терапии (средний базальный уровень – 354 пг/мл; после приема препарата в 1-й день – 308 пг/мл; после приема препарата на 14-й день – 212 пг/мл). Нимесулид и целекоксиб не оказывали статистически значимого влияния на концентрацию ИЛ-8 в синовиальной жидкости.

Более высокая эффективность нимесулида в этом исследовании нашла отражение и в оценке терапии пациентами.

Продолжение на стр. 42.

Н.М. Шуба д.м.н., професор, кафедра терапії та ревматології Національної медичної академії післядипломного образования ім. П.Л. Шупика, г. Київ

Пути оптимизации терапии остеоартроза нестероидными противовоспалительными препаратами: акцент на влияние на метаболизм хряща

Продолжение. Начало на стр. 40.

Отметили эффект лечения как «хороший» и «очень хороший» 77,5% больных в группе нимесулида и 50,0% пациентов в группе целекоксиба. Оба препарата хорошо переносились больными, ни один из участников досрочно не завершил исследования из-за развития побочных эффектов.

В другом проспективном рандомизированном исследовании D.H. Manicourt и соавт. (2005) проводили сравнение нимесулида и ибупрофена по влиянию на уровень ряда биохимических маркеров воспаления и дегградации суставного хряща у больных ОА коленных суставов:

- концентрацию С-терминального телопептида коллагена II типа в моче (маркер распада коллагена II типа);
- гиалуроновой кислоты в сыворотке крови (маркер синовиального воспаления и гиперплазии);
- ММП-3, ММП-1 и ММП-13 в сыворотке крови.

Пациенты были рандомизированы на две группы: приема нимесулида (n=45) и ибупрофена (n=45), которые назначались 4-недельным курсом. Результаты исследования продемонстрировали, что в конце периода лечения нимесулид в отличие от ибупрофена достоверно снижал уровни С-концевого телопептида коллагена II типа (p<0,001) и гиалуроновой кислоты (p<0,05). Также на фоне приема нимесулида уменьшались уровни ММП-3 (p<0,05) и ММП-13 (p<0,001).

Гастроинтестинальная безопасность НПВП

К сожалению, высокий терапевтический потенциал НПВП ограничивается риском развития класс-специфических нежелательных эффектов, связанных с подавлением активности ЦОГ-1. Среди подобных осложнений наибольшее клиническое значение имеют побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – НПВП-гастропатия (определяемое при эндоскопическом исследовании повреждение слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки с развитием эрозий и язв, а также угрожающих жизни

осложнений, таких как желудочно-кишечное кровотечение и перфорация).

Существенно снизить риск опасных осложнений со стороны ЖКТ можно, используя более безопасные селективные НПВП, к которым относят коксибы, мелоксикам и нимесулид. Именно эти препараты рекомендуются назначать больным с высоким риском развития осложнений со стороны ЖКТ. К этой категории пациентов относят лиц, имеющих язвенный анамнез (особенно наличие в анамнезе язв, осложненных кровотечением или перфорацией), пожилого возраста (65 лет и старше), а также получающих в качестве сопутствующей терапии низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, антикоагулянты или кортикостероиды.

В реальной клинической практике принципиальный подход к выбору того или иного препарата из группы НПВП основан на оценке соотношения эффективности (сочетание быстрого анальгетического и мощного противовоспалительного действия), безопасности и доступности для пациента. И в этом плане нимесулид, по мнению ведущих экспертов, имеет очевидные преимущества (Е.Л. Насонов, А.Е. Каратеев, 2007).

Сравнительная безопасность нимесулида изучена в многочисленных клинических исследованиях. В Италии (A. Conforti et al., 2001) было проведено исследование частоты сообщений о серьезных нежелательных эффектах, связанных с назначением различных НПВП. Всего было проанализировано 10 608 подобных сообщений, поступивших за период с 1988 по 2000 год. Оказалось, что нимесулид вызывал осложнения со стороны ЖКТ в 2 раза реже, чем другие НПВП, – 10,4%, в то время как диклофенак – 21,2%, кетопрофен – 21,7%, пироксикам – 18,6%.

Риск развития желудочно-кишечного кровотечения при назначении различных НПВП изучали и в популяционном многоцентровом исследовании по типу случай-контроль, проведенном J. Laporte и соавт. (2004). Был проведен анализ 2813 эпизодов кровотечения из верхних отделов ЖКТ, контрольную группу составили 7193 больных без этого осложнения.

Полученные данные продемонстрировали, что нимесулид более безопасен с точки зрения гастроинтестинальных побочных эффектов, чем ряд других популярных в Европе НПВП. Так, относительный риск (ОР) для нимесулида составил 3,2; для диклофенака – 3,7; мелоксикама – 5,7; рофекоксиба – 7,2.

Риск госпитализаций в связи с кровотечениями из верхних отделов ЖКТ на фоне приема НПВП и других лекарственных средств оценивался в исследовании L.A. Garcia-Rodriguez и соавт. (1998). В анализ были включены 1505 пациентов, госпитализированных по поводу кровотечения из ЖКТ и/или перфорации; группу контроля составили 20 тыс. человек. Относительный риск развития этих осложнений существенно различался внутри группы НПВП: наибольший ОР установлен для кеторолака (ОР=24,7; 95% ДИ 9,6-63,5) и пироксикама (ОР=9,5; 95% ДИ 6,5-13,8), в то время как для нимесулида – 4,4, что сравнимо с группой контроля.

Низкий уровень гастроинтестинальных осложнений на фоне нимесулида можно объяснить его уникальными свойствами, отличающими этот препарат от других НПВП:

- близким к нейтральному рН (значительно выше, чем у других НПВП),
- слабым ЦОГ-1-опосредованным ингибированием гастроинтестинальных протекторных простагландинов;
- контролем над высвобождением гистамина;
- способностью подавлять кислотную продукцию и оксидативный стресс (I. Vjarnason et al., 2005; A.A. Shah et al., 2001; A. Conforti et al., 2001);
- влиянием на 5-липооксигеназу и блокированием выработки лейкотриенов.

Таким образом, проанализировав изложенные данные, можно сделать вывод, что нимесулид является оптимальным выбором для стартовой терапии (в течение первых 15 дней) патологии опорно-двигательного аппарата, в частности ОА. Он не только оказывает быстрый и выраженный анальгетический эффект, что существенно улучшает качество жизни пациентов с ОА и повышает их приверженность к лечению, но и позволяет в определенной степени модифицировать течение заболевания, влияя на ряд ключевых звеньев его патогенеза, в первую очередь подавляя синтез провоспалительных цитокинов и металлопротеиназ. Также нимесулид характеризуется низким риском гастроинтестинальных осложнений, являющихся одним из основных лимитирующих факторов при применении НПВП.

3

Чотирнадцятий зірковий рік

Людина Року «Людина року- 2009»

Генеральний спонсор
WINNER
Група компаній «Віннер» в Україні

Генеральний туристичний партнер
IdrisKa tour
www.idriskatour.com

Офіційний медичний партнер
БОРИС

Офіційний юридичний партнер
Лавринович і Партнери
юридична фірма

Офіційний партнер
МИРОВАЯ КАРТА
www.karta.ua (044) 502 2222

Спонсор номінації «Кумир українців»
КОНСОЛЬСКАЯ ПРАВДА!

Стильний партнер
DESSANGE PARIS

Вишуканий партнер
Болезничк **Жизнь**

Офіційний партнер
БізнесРевю **Мир Омька** **Уніан**

Генеральна Дирекція Програми «ЛЮДИНА РОКУ» 280 9884, 280 1093, 254 4786, т/ф. 254 4785 info@ludinroku.com.ua

ІНФОРМАЦІЯ

Міністерство охорони здоров'я України
Міністерство оборони України
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
Головний військовий клінічний госпіталь МО України
Головне управління охорони здоров'я м. Києва
Асоціація кардіологів, судинних і серцевих хірургів м. Києва

**Ювілейна науково-практична конференція
з міжнародною участю**

**Актуальні аспекти лікування захворювань
та ушкоджень магістральних судин
у мирний та військовий час**

15-16 жовтня 2009 р., м. Київ

Головний військовий клінічний госпіталь МО України

Матеріали та заявки на участь у конференції надсилати в оргкомітет конференції за адресою: 01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1, Олександрівська клінічна лікарня м. Києва, кафедра хірургії № 4. Тел.: (044) 255-15-60. E-mail: surg4_nmu@ukr.net, vicselmi@rambler.ua

Інформацію щодо участі в конференції також розміщено на сайтах:

www.heartandvessels.com.ua
www.surgukraine.com.ua
www.worldservice.com.ua

Організатор конференції:

ТОВ «Ворлдсервіс груп»,
м. Київ, вул. Щорса, 32а, оф 1А.

Тел.: (044) 209-08-59, 520-27-27, факс: (044) 520-27-20
www.worldservice.com.ua