

Актуальные вопросы ревматологии

По итогам Всеукраинской научно-практической конференции

Длительность течения ревматологических заболеваний обуславливает необходимость выбора оптимальной схемы терапии, не только обеспечивающей эффективное лечение, но и способствующей предупреждению возможных осложнений, связанных с продолжительным приемом препаратов. Вопросы безопасности лечения ревматологических заболеваний были затронуты в докладах и лекциях, прозвучавших в рамках Всеукраинской научно-практической конференции «Актуальные вопросы ревматологии» (21-22 октября, г. Киев).

Профессор кафедры терапии и ревматологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук Неонила Михайловна Шуба представила современный взгляд на патогенез и лечение остеоартроза (ОА).



— ОА — одно из наиболее распространенных хронических прогрессирующих заболеваний опорно-двигательного аппарата. Данная патология, как правило, встречается у пациентов пожилого возраста, хотя в последние годы участились сообщения о случаях заболевания среди подростков и детей. Известно, что заболеваемость и распространенность ОА коррелируют с возрастом: среди лиц до 45 лет эти показатели, как правило, не превышают 2-3%, 45-64 лет — 12-30%, старше 65 лет — уже 50-85%. У лиц старческого возраста (75 лет и старше) ОА встречается в 90% случаев (S. Perrot et al., 1996; J. Vedson et al., 2005). Учитывая прогрессирующее старение

населения в мире и в Украине в частности, значимость этой проблемы будет увеличиваться. В настоящее время в Украине заболеваемость ОА составляет 607,3 случая на 100 тыс. населения в год, что существенно ниже, чем в развитых странах мира. Это объясняется поздней обращаемостью пациентов за помощью, когда уже необходимы радикальные методы лечения, включая эндопротезирование, в то время как в США и Канаде данные по эпидемиологии ОА учитывали также случаи заболевания без клинических проявлений, подтвержденного только рентгенологически.

Между тем ОА является одной из основных причин потери трудоспособности в пожилом возрасте в связи с выраженным болевым синдромом и ограничением подвижности сустава, значительно ухудшающими качество жизни пациента. По данным Всемирной организации здравоохранения, ОА занимает четвертое место в структуре причин нетрудоспособности у женщин и восьмое — у мужчин, опережая такие тяжелые заболевания, как бронхиальная астма, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (G. Lester,

2005). Таким образом, своевременная диагностика и адекватное лечение ОА являются важными задачами медицины и требуют внимания со стороны ревматологов, ортопедов и специалистов смежного профиля.

Изучение патогенеза ОА имеет существенное значение для обоснования и проведения эффективной терапии заболевания. В основе патогенеза ОА лежат иммунные нарушения с развитием воспаления и деструкции хрящевой ткани. С каждым годом представления о патогенезе ОА расширяются. Если раньше считалось, что основная роль в развитии этого заболевания принадлежит возрастным изменениям хрящевой ткани, то сегодня очевидно, что механизм развития ОА гораздо сложнее и заключается в нарушении функционирования иммунной системы и развитии воспалительного процесса, в результате чего происходит повреждение хряща сустава.

Синовиальный сустав образуют два суставных конца костей, покрытых гиалиновым хрящом, суставная сумка, связки, суставная полость и синовиальная жидкость. Гиалиновый хрящ состоит из хондроцитов и внеклеточного

матрикса. Матрикс, основой которого являются коллаген, протеогликаны и гликопротеиды, обеспечивает эффективную амортизацию хряща при движении. Таким образом, состояние хряща определяется балансом между процессами синтеза и распада внеклеточного матрикса.

В результате инфекционно-воспалительных, аутоиммунных, эндокринных заболеваний, старения организма изменяются структура и обменные процессы в хряще, что приводит к его деструкции. Формирование дисбаланса между процессами репарации и деструкции внеклеточного матрикса хряща обуславливает изменение физико-химических свойств хряща и усиление процесса его разрушения.

Существуют также доказательства влияния процессов воспаления на формирование ОА, что и послужило основой для англоязычного названия этого заболевания — «остеоартрит». В синовиальной жидкости содержатся медиаторы воспаления (ИЛ-1 β , ИЛ-18, ИЛ-18, TNF α), в дальнейшем развивается синовит, который становится причиной болевого синдрома. Повышается продукция металлопротеиназ, циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), простагландинов, NO, а также угнетается синтез коллагена II; в результате воздействия провоспалительных цитокинов, которые синтезируются клетками синовиальной оболочки, хондроцитами и остеобластами, усиливается процесс повреждения хрящевой ткани.

Сегодня в дополнение к ранее изученным иммунным механизмам повреждения хряща и роли цитокинов важное место в патогенезе ОА отводится супероксидным радикалам кислорода, индуцибельной NO-синтетазе (iNOS) и ядерному фактору каппа В (NF κ B).

Диклоберл®

diclofenac natrium

супозиторії 50мг та 100мг N10

ретардні капсули 100мг N20

таблетки 50мг N50

ампули 75мг N5

Золотий стандарт протизапальної терапії!



швидке купірування запалення та його симптомів

зручність застосування

високий комплайєнс

Жіщо не владне над шедевром...

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

*Ebel D.L., Buntinx A., Gertz B.J., De Schepper P.J.: Comparative inhibitory activity of rofecoxib (MK-0966, VIOXX®), meloxicam, diclofenac, ibuprofen and naproxen on COX-2 vs COX-1 in healthy female volunteers. Annals of the Rheumatic Diseases, XIV EULAR Congress, 6-11 June 1999, Glasgow, Scotland, Abstract 857, 206 (1999)

Р. П. № UA/9701/02/02 от 05.03.2010 до 05.03.2015

інформація для фахівців

Действие супероксидных радикалов кислорода, индуцирующих синтез NO, приводит к активации металлопротеиназ, в результате чего происходит деструкция внеклеточного матрикса, дальнейшее увеличение содержания NO и медиаторов воспаления в тканях сустава усиливает апоптоз хондроцитов (S.V. Abramson, 2007).

Терапия ОА должна воздействовать на максимальное количество звеньев патогенеза заболевания и способствовать купированию болевого синдрома, улучшению двигательной функции, замедлению прогрессирования поражения и профилактике дальнейшего поражения суставов.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) играют важную роль в лечении ОА, способствуя быстрому и эффективному устранению болевого синдрома и симптомов воспаления. По данным В.А. Насоновой (1995), ежегодно в мире врачи выписывают около 500 млн рецептов на препараты данной группы и вдвое большее количество упаковок отпускается без рецепта. Таким образом, ежедневно НПВП принимают более 30 млн человек, при этом 2/3 из них осуществляют лечение без назначения врача и руководствуются при выборе препаратов данного класса наличием у них выраженного анальгезирующего эффекта, превышающего таковой парацетамола (G.P. Gava et al., 2002).

При назначении НПВП пациентам с ОА следует учитывать не только способность препарата эффективно уменьшать болевой синдром, но и другие эффекты, в частности воздействие на хрящевую ткань, а также безопасность и взаимодействие с другими лекарственными средствами. Предпочтение следует отдавать препаратам, не только обладающим анальгезирующим эффектом, но и влияющим на метаболические процессы в хрящевой ткани, способствуя тем самым предотвращению ее дальнейшего повреждения.

Учитывая вышеизложенное, наличие у НПВП хондропротекторного действия (путем блокирования активности iNOS и, соответственно, образования оксида азота и супероксидных радикалов, являющихся ключевыми медиаторами в процессе дегенерации хряща и развития воспалительного процесса; блокирования синтеза коллагеназы и стромелизина, предотвращения апоптоза хондроцитов) является преимуществом при выборе НПВП для лечения пациентов с ОА.

Указанными эффектами обладают такие представители НПВП, как диклофенак натрия и нимесулид.

Нимесулид (Нимесил, Berlin-Chemie AG), являясь относительно селективным ингибитором ЦОГ-2, не только не оказывает повреждающего воздействия на хрящ подобно некоторым представителям неселективных НПВП (R.L. Dreiser, D. Riebenfeld, 1993; X. Rabaseda, 1996; H.A. Корж и соавт., 1998), но и обладает доказанным ЦОГ-независимым хондропротекторным действием (K. Rainsford, G. Varrassi, 2004; K. Rainsford, 2006).

Кроме того, нимесулид характеризуется хорошей гастроинтестинальной переносимостью, обусловленной селективным влиянием на ЦОГ-2 и коротким периодом полувыведения (A. Bennett, 1996). Анальгетический эффект нимесулида наступает уже через 30 мин после приема препарата, что важно для пациентов с хроническим болевым синдромом. Гастроинтестинальная безопасность, наличие ЦОГ-независимого хондропротекторного действия, быстрый и выраженный анальгетический эффект

делают нимесулид одним из препаратов выбора в купировании болевого синдрома у пациентов с ОА.

Доклад заведующей кафедрой внутренней медицины № 2 Тернопольского государственного медицинского университета им. И.Я. Горбачевского, доктора медицинских наук, профессора Светланы Ивановны Смиян был посвящен проблеме безопасности применения НПВП при ревматоидном артрите (РА).



— РА — одно из наиболее значимых ревматологических заболеваний как с медицинской, так и социальной точек зрения. В Украине количество больных РА составляет 118 тыс., из них 54 тыс. — лица трудоспособного возраста. Уровень смертности среди пациентов с РА почти в 2 раза выше по сравнению с таковым в общей популяции, что обуславливает актуальность вопросов рационального лечения таких больных.

Ведущую роль в уменьшении продолжительности жизни у больных РА играют сердечно-сосудистые осложнения, напрямую связанные с атеросклеротическим поражением сосудов. К общим иммунологическим маркерам этих заболеваний относят белки острой фазы воспаления, органоспецифичные аутоантитела, иммунные комплексы, показатели активации иммунитета и дисфункции эндотелия. Особое внимание сегодня уделяется С-реактивному белку (СРБ), небольшое повышение концентрации которого свидетельствует о наличии латентного воспалительного процесса, что, в свою очередь, напрямую связано с увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, повышают сердечно-сосудистый риск у пациентов с РА пол, возраст, курение, сопутствующие заболевания и т.д.

Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism — EULAR) разработала следующие рекомендации по снижению сердечно-сосудистого риска у пациентов с РА и другими воспалительными заболеваниями суставов:

- РА необходимо рассматривать как состояние, ассоциирующееся с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений, что обусловлено наличием традиционных факторов риска и хронического воспалительного процесса;
- адекватный контроль хронического воспаления и активности заболевания является основой профилактики и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений;
- у пациентов с РА и другими воспалительными заболеваниями суставов необходимо ежегодно проводить оценку сердечно-сосудистого риска с помощью шкалы SCORE; при изменении тактики лечения риск развития сердечно-сосудистых осложнений необходимо оценить повторно;
- шкала расчета сердечно-сосудистого риска должна быть адаптирована для больных РА (риск увеличивается в 1,5 раза при наличии двух из нижеприведенных критериев: длительность РА больше 5 лет; наличие положительного ревматоидного фактора/антител к циклическому цитруллинированному пептиду; наличие внесуставных проявлений);
- коррекция традиционных факторов риска должна проводиться в соответствии с национальными рекомендациями;
- рекомендован отказ от курения, поскольку именно этот фактор риска

развития сердечно-сосудистых осложнений ассоциируется с более тяжелым течением РА.

В процессе оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с РА не следует забывать и о возможных побочных эффектах лекарственных средств. Некоторые препараты, которые используются для лечения РА, могут оказывать негативное воздействие на сосудистую стенку, способствовать повышению артериального давления и обуславливать другие негативные эффекты, которые в конечном итоге приводят к развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

В схему лечения пациентов с РА обязательно включаются НПВП. Позитивные и негативные свойства этих препаратов, в том числе способность повышать риск развития сердечно-сосудистых и гастроинтестинальных осложнений, являются одной из самых

Н. рологі. Влияние на указанные факторы способствует снижению риска развития гастроинтестинальных осложнений. Кроме того, мы рекомендуем пациентам прием ингибиторов протонной помпы с целью профилактики осложнений со стороны ЖКТ.

Снизить уровень риска развития сердечно-сосудистых и гастроинтестинальных осложнений можно также путем правильного выбора препарата класса НПВП, выраженность побочных эффектов которых во многом определяется степенью селективности в отношении ингибирующего воздействия на ЦОГ. Существует мнение, что применение высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 приводит к повышению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в то время как преимущественное воздействие на ЦОГ-1 обуславливает развитие осложнений со стороны ЖКТ (рис.).

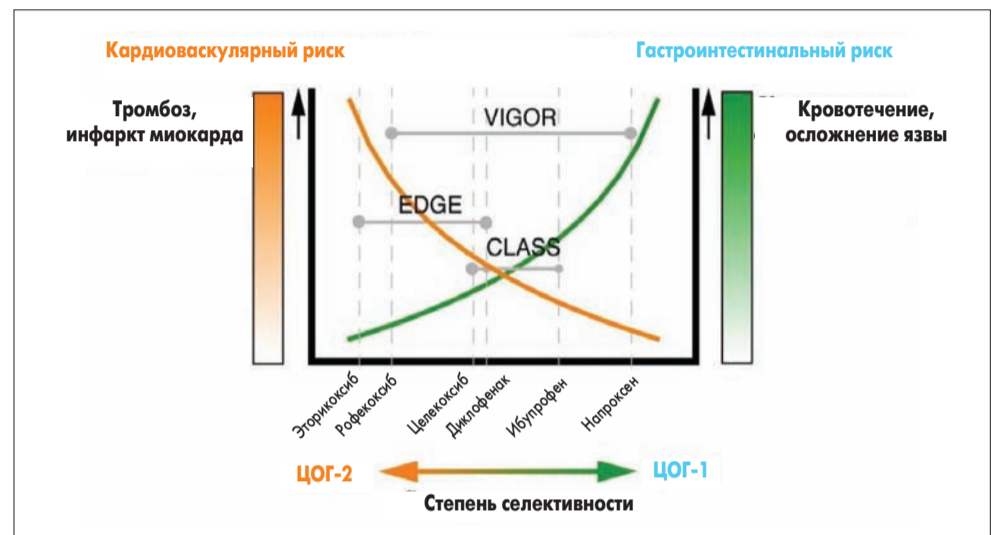


Рис. ЦОГ-селективность НПВП и риск развития осложнений (T. Grosser et al., 2006)

Таблица. Относительный риск (95% доверительный интервал) КВОПС при применении НПВП

| НПВП | Пациенты основной группы (n=2777) | Пациенты контрольной группы (n=2777) | Относительный риск, скорректированный по возрасту | Относительный риск, скорректированный с учетом группы факторов* |
|--------------|-----------------------------------|--------------------------------------|---|---|
| Не применяли | 2017 | 4693 | эталон | эталон |
| Ибупрофен | 174 | 162 | 2,5 (2,0-3,1) | 4,1 (3,1-5,3) |
| Диклофенак | 126 | 140 | 2,1 (1,6-2,7) | 3,1 (2,3-4,2) |
| Ацеклофенак | 21 | 52 | 1,4 (0,9-2,2) | 2,6 (1,5-4,6) |
| Напроксен | 80 | 46 | 4,0 (2,8-5,80) | 7,3 (4,7-11,4) |
| Пироксикам | 98 | 32 | 7,2 (4,8-10,7) | 12,6 (7,8-20,3) |
| Индометацин | 20 | 14 | 3,3 (1,7-6,6) | 9,0 (3,9-20,7) |
| Мелоксикам | 20 | 13 | 3,6 (1,8-7,2) | 9,8 (4,0-23,8) |
| Кеторолак | 24 | 7 | 8,0 (3,4-18,5) | 14,4 (5,2-39,9) |
| Лорноксикам | 9 | 6 | 3,5 (1,2-9,8) | 7,7 (2,4-24,4) |
| Кетопрофен | 14 | 5 | 6,5 (2,3-18,2) | 8,6 (2,5-29,2) |
| Другие** | 17 | 6 | 6,7 (2,6-16,9) | 13,8 (4,2-44,8) |

* Относительный риск был стандартизирован по возрасту, полу, наличию язв в анамнезе, применению нитратов, антикоагулянтов, антиагрегантов, ингибиторов кислотопроизводства, НПВП, коксибов и ацетилсалициловой кислоты.
** Другие НПВП: флурбипрофен, меклофенамат, морнифлумат, нифлумовая кислота, нимесулид и теноксикам.

обсуждаемых тем в научной литературе, что связано с их широким и длительным применением в терапии различных заболеваний. Назначая эти препараты для длительного лечения, врач должен не только оценить соотношение польза-риск у конкретного пациента, но и по возможности предупредить развитие или снизить выраженность побочных эффектов этих препаратов с учетом имеющихся факторов риска. Так, факторами риска НПВП-индуцированного поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются: возраст старше 65 лет, язвенная болезнь в анамнезе; прием острой, жирной, соленой пищи, повышающей желудочную секрецию; большие дозы или одновременный прием нескольких НПВП; сопутствующая терапия глюкокортикостероидами; прием алкоголя, курение; наличие инфекции

По нашему мнению, у больных с высоким сердечно-сосудистым риском следует отдавать предпочтение неселективным НПВП.

Одним из представителей неселективных НПВП является диклофенак. Данный препарат оказывает более слабое блокирующее влияние на ЦОГ-2 по сравнению с таковым коксибов, что может обуславливать меньший риск развития сердечно-сосудистых осложнений (T. Grosser et al., 2006). Кроме того, диклофенак проявил себя как один из наиболее безопасных НПВП в отношении развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ (табл.). Украинскими врачами в ревматологической практике широко применяется препарат диклофенака Диклоберл® (Berlin-Chemie AG).

Подготовили Татьяна Спринсян и Этери Колесник