Диференційний підхід до лікування остеоартрозу за наявності супутньої патології

Остеоартроз (ОА) – патологія з досить складним патогенезом, у якому задіяні різні медіатори, що призводять до імунних порушень з розвитком запалення та деструкції хрящової тканини і субхондральної кістки. Значна поширеність ОА як найбільш інвалідизуючого захворювання суглобів у світі робить цю проблему важливою в пошуку нових методів лікування.
Доповідь, присвячену диференційному підходу до лікування ОА за наявності супутньої патології, презентувала в рамках науково-практичної конференції Асоціації ревматологів України, що відбулася 20-21 жовтня в м. Києві, віце-президент Асоціації ревматологів України, професор кафедри терапії і ревматології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук Неоніла Михайлівна Шуба.

– Сьогодні в патогенезі ОА важлива роль надається вільним радикалам кисню, індуцибельній NO-синтазі (iNOS) та нуклеарному фактору κB (NF-κB). iNOS підвищує рівень оксиду азоту (NO), який є одним із важливих факторів розвитку запалення та деструкції суглобів. NF-κB є прозапальним фактором, який при потраплянні з плазми в ядро викликає зростання концентрації цитокінів, металопротеїназ та NO.

Ключовим медіатором запалення при ОА багато років вважається інтерлейкін-1 (ІЛ-1), який активує металопротеїнази (колагеназу, стромелізин) – ферменти, що викликають деградацію колагену і протеогліканів; посилює активність iNOS, що призводить до зростання рівня NO (який, у свою чергу, також стимулює колагеназу, стромелізин, циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) і збільшує концентрацію простагландину E2). ІЛ-1 блокує активність трансформуючого фактора росту β (TGF-β) та інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF-1).

TGF-β та IGF-1 відіграють важливу роль у синтезі хрящової тканини. Однак неодноразові спроби застосування цих факторів у лікуванні хворих на ОА виявилися невдалими. Це пов'язано з тим, що період їх напіврозпаду занадто короткий для того, щоб підтримувати терапевтичний ефект (Martel-Pelletier J. et al., 2012).

Сучасна концепція терапії ОА та пошук нових методів стали приводом для досліджень ефективності нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП) і симптоматичних повільнодіючих протизапальних препаратів (SYSADOA), їх впливу на важливі біохімічні, протизапальні й окремі імунологічні показники у пацієнтів з ОА.

Одне з головних завдань у лікуванні ОА – зменшити больовий синдром та запалення. Важливу роль у реалізації вказаної мети відіграють НПЗП. При виборі НПЗП важливим є вплив на хрящову тканину. Відомо, що окремі НПЗП можуть мати хондротоксичну, хондропротекторну або хондронейтральну дію.

Серед НПЗП найбільший знеболювальний ефект мають інгібітори ЦОГ-2 (табл.). Тому для порівняльного дослідження були обрані два селективні інгібітори ЦОГ-2 – німесулід і мелоксикам.

Лікування ОА німесулідом упродовж 2 тижнів забезпечило зниження альгофункціонального індексу Лекена на 30,3%, терапія мелоксикамом – тільки на 25,7%.

Таблиця. **Сучасна оцінка вираженості протибольового ефекту деяких методів терапії коксартрозу та гонартрозу (OARSI, 2009)**

Фармакологічні методи	Розмір клінічного ефекту
Парацетамол	0,14 (0,05-0,23)
НПЗП	0,29 (0,22-0,35)
Інгібітори ЦОГ-2	0,44 (0,33-0,55)
Місцеві НПЗП	0,44 (0,27-0,62)
Опіоїдні аналгетики	0,78 (0,59-0,98)
Кортикостероїди внутрішньосуглобово	0,58 (0,34-0,75)
Гіалуронова кислота внутрішньосуглобово	0,60 (0,37-0,83)
Глюкозаміну сульфат	0,58 (0,30-0,87)
Глюкозаміну хлорид	-0,02 (-0,15-0,11)
Хондроїтинсульфат	0,75 (0,50-1,01)
Діацереїн	0,24 (0,08-0,39)
Неомилювані сполуки авокадо/сої	0,38 (0,01-0,76)

На фоні прийому німесуліду зафіксовано достовірне – на 35,6% – зниження інтенсивності болю за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), натомість при лікуванні мелоксикамом – на 13,4%.

Суттєву різницю в ефективності між інгібіторами ЦОГ-2 німесулідом і мелоксикамом, виявлену в дослідженні, можна пояснити відмінностями у дії препаратів.

Німесулід виявився більш ефективним за мелоксикам і за значенням індексу WOMAC (рис.). На фоні лікування німесулідом функціональна недостатність зменшилася на 41,6%, інтенсивність болю – на 53,93%, вираженість скутості – на 29,5% в порівнянні з мелоксикамом, який зменшував функціональну недостатність суглобів лише на 26,6%, біль – на 37,3%.

Оксид азоту, як вже було зазначено, відіграє важливу роль у процесах запалення і деградації хрящової тканини, тому вплив німесуліду та мелоксикаму на рівень NO вартий уваги. У вказаному дослідженні німесулід викликав статистично достовірне зменшення концентрації NO (на 40,2%), в той час як мелоксикам не впливає на рівень NO.

І німесулід, і мелоксикам суттєво впливають на зниження рівня С-реактивного білка (СРБ) (німесулід – на 64,4%, мелоксикам – на 50,4%).

При лікуванні німесулідом і мелоксикамом також вивчався їх вплив на імунологічні показники. Однак суттєвої динаміки рівня ІЛ-1β та IGF-1 не спостерігалося, що, можливо, пов'язано з короткостроковим призначенням препаратів (2 тижні).

Враховуючи вищевикладене, можна зазначити, що німесулід може розглядатися як препарат вибору для лікування ОА, враховуючи ЦОГ-2-незалежні механізми його дії, а саме: блокування супероксидних радикалів кисню, активності iNOS и і, відповідно, утворення NO та пероксінітриту ($ONOO^-$), які є ключовими медіаторами в процесі руйнування хряща та розвитку запального процесу.

Оскільки ОА спостерігається в осіб із супутньою кардіоваскулярною патологією, то такі властивості німесуліду, як активація синтезу інгібітора тканинного активатора плазміногену, блокування синтезу тромбоцитактивуючого фактора, є надзвичайно важливими в попередженні тромбоемболічних ускладнень.

Одним із перспективних напрямів патогенетичного лікування ОА є застосування інгібіторів ІЛ-1 – ключового медіатора запалення при ОА. Нами оцінювалася ефективність інгібітора ІЛ-1 діацереїну в 54 хворих (49 жінок і 5 чоловіків) віком від 30 до 75 років, у яких діагностовано ОА I-III ст. за Kellgren-Lawrence. Тривалість захворювання в пацієнтів варіювала від 5 до 10 років. Діацереїн призначався в дозі 50 мг 2 р/добу протягом 6 місяців. У результаті дослідження виявлено позитивний вплив діацереїну на динаміку показників суглобового синдрому, а саме статистично достовірне зниження вираженості болю за шкалою WOMAC на 46,7%, скутості – на 50,2%, покращення функціональної активності – на 27,6%.

Враховуючи високу частоту гіперурикемії (за нашими даними, 60%) у хворих на ОА, метою нашого дослідження було вивчення впливу окремих SYSADOA на рівень сечової кислоти у даної групи хворих. Поряд з клінічною ефективністю хондроїтинсульфату (ХС) та діацереїну було виявлено підвищення рівня сечової кислоти при лікуванні ХС і, навпаки, статистично достовірне зниження цього показника при лікуванні діацереїном. Не було відмічено динаміки лабораторних показників ліпідного обміну, білірубіну, печінкових маркерів, креатиніну та його кліренсу, що свідчить про можливість безпечного застосування препарату в пацієнтів із супутньою патологією, а статистично достовірне зниження рівня глюкози крові – у хворих на цукровий діабет 2 типу.

При застосуванні діацереїну відмічалося зниження рівня сечової кислоти, що важливо при лікуванні хворих із супутньою гіперурикемією.

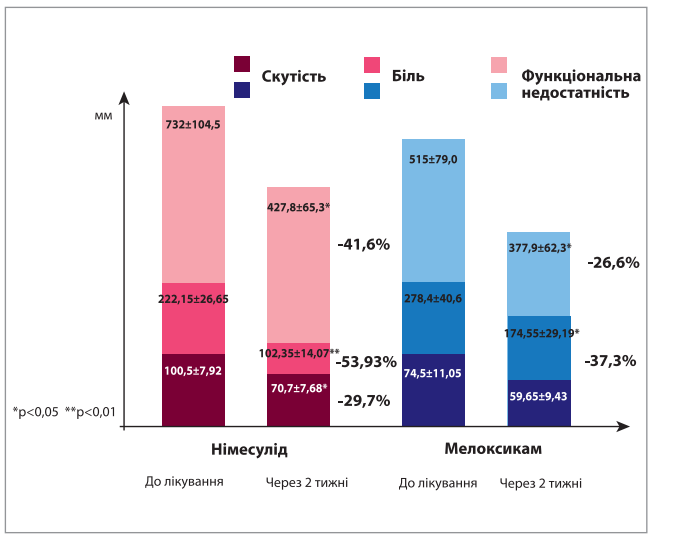

Рис. Динаміка індексу WOMAC у хворих на ОА в результаті лікування німесулідом і мелоксикамом

При застосуванні діацереїну отримано статистично достовірне зниження рівня прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин, ІЛ-1), вільних радикалів, які беруть участь у деструкції хряща (NO), СРБ, а також статистично достовірне підвищення факторів росту (TGF-β, IGF-1). Отримані дані свідчать про високу клінічну ефективність, зменшення інтенсивності запального процесу та анаболічний ефект діацереїну у хворих на ОА.

У сучасному лікуванні ОА (відповідно до останніх клінічних рекомендацій) значне місце займають SYSADOA із структурно-модифікуючим ефектом. У наших дослідженнях було встановлено, що хворі на ОА зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини та підвищеним рівнем СРБ порівняно з хворими на ОА з нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини мали більш тяжкий перебіг ОА та більш виражені рентгенологічні зміни.

Наведені дані дозволяють очікувати позитивного ефекту на перебіг ОА терапії препаратами, що модулюють мінеральну щільність кісток. Так, у масштабному рандомізованому дослідженні SEKOIA (n=1683) вивчали ефективність стронцію ранелату при ОА колінних суглобів. Після 3 років лікування вказаним препаратом відзначалось істотне зменшення рентгенологічного прогресування ОА порівняно з плацебо (Reginster J. et al., 2013). Результати цього дослідження пояснюються численними позитивними ефектами стронцію ранелату, зокрема стимуляцією синтезу хондроцитів та IGF-1, зниженням рівня експресії металопротеїназ та блокадою синтезу ІЛ-1β (Tat S. et al., 2011; Reginster J. et al., 2013; Floris P. et al., 2013; Pelletier J. et al., 2013). Стронцію ранелат забезпечував позитивний вплив на динаміку показників індексу WOMAC: зниження інтенсивності болю (на 28,49%) та скутості (на 25,22%), покращення функціональної активності (на 27,39%). Як видно із представлених даних, стронція ранелат суттєво впливає на фактори запалення та деструкції хрящової тканини, а крім того, підвищує рівень IGF-1, що свідчить про його анаболічний ефект.

- При лікуванні ОА були встановлені переваги німесуліду, що вірогідно пов'язані з його не-ЦОГ-залежним ефектом.
- Було встановлено, що хворі на ОА зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини мають більш підвищений рівень СРБ порівняно з таким у хворих на ОА з нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини, що супроводжувалося більш тяжким перебігом ОА та більш вираженим рентгенологічним прогресуванням.
- Встановлено, що у 60% хворих на ОА спостерігалася гіперурикемія, яка зумовила більш тяжкий перебіг ОА і більш виражені рентгенологічні зміни.
- За наявності гіперурикемії у хворих на ОА застосування діацереїну призводило до зниження рівня сечової кислоти.
- У хворих на ОА з остеодефіцитом (остеопенія та остеопороз) застосування стронцію ранелату призвело до статистично достовірного підвищення мінеральної щільності кісткової тканини, ефективності за показниками суглобового синдрому, значного зниження показників запалення, деструкції, а також до підвищення рівня анаболічних факторів, що і є основою для застосування стронцію ранелату у хворих на ОА із супутнім остеопорозом.

Підготувала ***Марія Маковецька***

німесулід

Німесил®

- 30 пакетиків, гранули для оральної суспензії[1]
- 100 мг німесуліду у кожному пакетику, по 100 мг два рази на добу[1]
- курс лікування до 15 діб[1]

Нестероїдний протизапальний засіб[1]

- більш низький ризик гастроінтестинальних геморагічних ускладнень у порівнянні з багатьма іншими НПЗП[2, 3]
- інгібує колагеназу (до 91,9%)[4*]
- інгібує IL-1β[5*], IL-6[5*, 6], IL-8[5*] та субстанцію "Р"[6]
- додаткове інгібування ФНП-α (до 70%)[7*] (у високих концентраціях)

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні засоби. Код АТС M01A X17.

Склад: 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесуліду 100 мг.

Показання: Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.**

Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 діб.

Побічні дії. Анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура, підвищена чутливість, анафілаксія, гіперкаліємія, відчуття страху,нНервозність, нічні жахливі сновидіння, запаморочення, головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейє), нечіткий зір, вертиго (запаморочення), тахікардія, гіпертензія, геморагія, лабільність артеріального тиску, приливи, задишка, астма, бронхоспазм, діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, гастрит, кровотечі у травному тракті, виразка та перфорація 12 палої кишки або шлунка, біль у животі, диспепсія, стоматит, випорожнення чорного кольору, збільшення рівня ферментів печінки, гепатит, миттєвий (фульмінантний) гепатит, із летальним кінцем у тому числі, жовтяниця, холестаз, свербіж, висип, підвищена пітливість, еритема, дерматит, кропив'янка, ангіоневротичинй набряк, набряк обличчя, еритема поліформна, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, дизурія, гематурія, затримка сечовипускання, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит, набряк, нездужання, астенія, гіпотермія.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 16.04.2015 №222.

Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.

Виробник Німесил®: Лабораторіос Менаріні С.А. Альфонс XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. Файн Фудс енд Фармасьютикалз Н.Т.М. С.П.А. Віа дель артіджіанато, 8/10 - 24041, Брембате (БГ), Італія.

[1] Інструкції для медичного застосування препарата Німесил® від 16.04.2015 №222.
[2] Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L and Leone R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420.
[3] Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Riera-Guardia N, Giangreco M, Clagnan E, Tosolini F, Zanier L, Barbone F and Perez-Gutthann S. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. Pharmacoepidemiology and Drug Dafety 2013 Apr;22(4):365-75. doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11.
[4] Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G, Oratore A, Minisola G, Pantaleoni G and Giulio di A. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. J. Pharm. Pharmacol. 1998; 50: 1417-1423, (адаптовано таб.1).
[5] Kimura T, Iwase M, Kondo G, Watanabe H, Ohashi M, Ito D, Nagumo M. Suppressive effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on cytokine release in human neutrophils. Int Immunopharmacol. 2003 Oct;3(10-11):1519-28.
[6] Bianchi M, Broggini M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. Int J Clin Pract. 2007 Aug;61(8):1270-7. Epub 2007 Jun 22.
[7] Bennett A and Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother., 1 (29), 277-286, 2000.

* Дослідження "in vitro".

За додатковою інформацією про препарат звертайтесь за адресою:
Представництво "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ" в Україні,
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

РП № UA/9855/01/01
UA_Nim_01_2016_V1_Print. Затверджено до друку 12.07.2016