

**И.А. СТАРОДУБЦЕВА**, к.м.н.,

ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

## Остеоартроз. Новые подходы к терапии

В статье приведены подходы к терапии остеоартроза в свете последних рекомендаций Международного общества по изучению остеоартроза (OARSI), 2014. Вопросам эффективности и безопасности НПВП уделяется большое внимание. Лишь немногие из них отвечают требованиям экспертов с учетом наличия коморбидных заболеваний у больных ОА. Представленный анализ клинических исследований отечественных и зарубежных ученых позволяет рассматривать нимесулид (Найз) в качестве эффективного и безопасного препарата с позиций доказательной медицины в лечении больных ОА.

*Ключевые слова:* остеоартроз, применение НПВП, селективный НПВП

Остеоартроз (ОА) — медленно прогрессирующее мультифакториальное заболевание, характеризующееся повреждением всей структуры сустава, включая прогрессивную дегенерацию хряща, менисков и связок, синовиальное воспаление и изменения в субхондральной кости [1, 2]. В структуре суставной патологии ОА является одной из главных причин потери трудоспособности и боли у пациентов старших возрастных групп [3].

Причины появления суставных болей при ОА многообразны. На первый план выступает поражение суставного хряща, не имеющего нервных окончаний. В этой связи болевой синдром ассоциирован с повышением внутрикостного давления и микропереломами субхондральной кости, а также вследствие сдавления остеофитами нервных окончаний, повреждением связок, спазмом периартикулярных мышц и нарушением микроциркуляции в ткани сустава [4, 5]. Согласно современным представлениям, ОА — это первоначально не воспалительное заболевание, но воспалительные механизмы могут способствовать развитию ОА [6]. При ОА, даже

при отсутствии явных клинических признаков синовита, имеет место медленное субклиническое суставное воспаление (low-grade), которое считается основой прогрессирования этого заболевания [7]. При ОА наиболее часто выделяются: ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, лейкоцитарный ингибирующий фактор и ИЛ-17. Из них, по данным J.P. Pelletier (1993), ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  являются основными медиаторами, приводящими к деструкции хрящевых покровов, что также подтверждается результатами многочисленных исследований других авторов [8, 9].

Несмотря на широкую распространенность ОА, текущую ситуацию по его выявлению и лечению в Российской Федерации следует признать неудовлетворительной, особенно на уровне врачей первичного звена. Приблизительно у половины пациентов с суставными жалобами ОА остается нераспознанным [10], в лечении распространены методы с сомнительной эффективностью, неоправданно широко используются инвазивные процедуры (внутрисуставные, внутримышечные инъекции), электролечение, необоснованно часто назначаются рентгенологические исследова-

ния, пациенты и врачи плохо информированы о возможностях немедикаментозного лечения [11, 12].

Разработкой последних рекомендаций по нехирургическому лечению ОА коленных суставов занималось 13 экспертов смежных медицинских специальностей: врачи первичного звена, ревматологи, ортопеды, физиотерапевты и врачи восстановительной медицины, эксперты доказательной медицины, что свидетельствует о комплексном подходе к изучаемой проблеме (рис. 1) [13].

В соответствии с рекомендациями Международного общества по изучению ОА (The Osteoarthritis Research Society International, OARSI) 2014 г. [13] выбор тактики лечения складывается не только из локализации поражения, но и наличия коморбидных заболеваний. Рекомендации учитывают эффективность и безопасность фармакотерапии. Особое внимание уделяется немедикаментозным методам лечения. Образовательные программы, умеренная нагрузка и снижение веса являются основой успешного лечения больных ОА. Несмотря на некоторые разногласия международных организаций в

**РИСУНОК 1. Рекомендации OARSI для нехирургического лечения ОА коленного сустава**

отношении подходов к лечению ОА, применению НПВП единогласно отводится ведущая роль [13—16]. В большинстве случаев в лечении ОА трудно избежать необходимости их назначения. Согласно рекомендациям OARSI прием неселективных НПВП необходим только больным с ОА коленных суставов при отсутствии коморбидных заболеваний. И только под прикрытием ингибиторов протонной помпы (ИПП). В остальных случаях выбор НПВП следует делать в пользу селективных препаратов. При обследовании пациентов ОА необходимо учитывать, что помимо первичного поражения суставов на морфологически измененном суставном хряще может развиваться вторичный ОА. Очень часто вторичный ОА развивается на фоне ревматоидного артрита (РА). В этой связи должен быть тщательный подбор НПВП в комплексном лечении таких больных с учетом отягощенного коморбидного фона. Значение симптоматической терапии для больных ОА сложно переоценить, т. к. патогенетическая терапия не всегда дает полный и бы-

стрый эффект. В некоторых случаях для постановки диагноза требуется время для детального обследования, поэтому на этом этапе целесообразно проведение только симптоматического лечения [17]. Боль, особенно хроническая, может не только снижать качество жизни пациентов ОА, но и влиять на ее продолжительность вне связи с угрожающей висцеральной патологией [17]. Механизм действия НПВП (анальгетический и противовоспалительный) реализуется посредством блокады циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Общеизвестно, что прием НПВП с селективным или частично селективным к ЦОГ-2 действием наиболее безопасно у возрастных пациентов ввиду наличия коморбидной патологии (кардиоваскулярных, гастроинтестинальных заболеваний, поражение почек) [18]. Jesper Lindhardtsen и соавт. из Датского университета по результатам когортного исследования рекомендуют рассматривать назначение НПВП индивидуально, исходя из необходимости облегчения боли и с учетом оценки факто-

ров риска негативных последствий, а не избегать автоматически только из-за опасения сердечно-сосудистых осложнений [19]. Приведены доказательства, что НПВП обладают не только ЦОГ-зависимым симптоматическим эффектом, но и обладают антицитокиновым действием (снижают уровень интерлейкина-6, фактора некроза опухоли  $\alpha$ ), а также подавляют активность металлопротеаз и др. [20]. При оценке эффективности НПВП в соответствии с рекомендациями OARSI/OMERACT и Американской коллегии ревматологов (ACR 50) необходимо учитывать четкий критерий — улучшение состояния на 50% (т. е. в 2 раза) в сравнении с исходным уровнем [17]. При выборе НПВП в лечении ОА, как уже было упомянуто, необходимо учитывать коморбидный фон, отягощающий течение заболевания и являющийся препятствием для назначения некоторых препаратов. По клинической эффективности неселективные НПВП и селективные НПВП практически сопоставимы. Но из-за высокой час-

тоты побочных реакций, наслаивающихся на мультиморбидность больных ОА, а также учитывая их пожилой возраст при выборе терапии практически исключаются неселективные НПВП. Согласно рекомендациям OARSI, локальные НПВП необходимо использовать только при ОА коленных суставов, при генерализованной форме ОА их эффективность сомнительна [13].

N. Vhala и соавт. при применении коксибов отметили нежелательные побочные реакции со стороны ЖКТ по сравнению с плацебо, хотя риск был ниже по сравнению с неселективными НПВП. Вместе с тем эксперты OARSI настоятельно рекомендуют рассматривать возможность назначения ИПП в сочетании с селективными НПВП для снижения риска осложнений со стороны пищеварительной системы. Неселективные НПВП и коксибы повышают риск развития сердечно-сосудистых осложнений, что отражено в настоящем исследовании. В этой связи не следует их назначать скомпрометированным по данным заболеваниям пациентам [21].

Разработанный в 80-х гг. прошлого столетия селективный НПВП нимесулид (Найз) является первым из синтезированных ингибиторов ЦОГ-2. Препарат уже доказал свою эффективность в лечении ОА и прочно вошел в перечень одного из самых востребованных лекарственных средств, используемых в клинической практике.

Kriegel и соавт. в 2001 г. представили результаты сравнительного исследования, отражающего высокую эффективность применения нимесулида в лечении хронической боли у больных ОА [22].

Применение нимесулида в лечении ОА способствует подавлению синтеза металлопротеиназ (стромелизина и коллагеназ), обладающих разрушающим действием на суставной хрящ, что замедляет его

деструкцию [23]. Кроме того, под влиянием нимесулида у больных ОА подавляется высвобождения ФНО-а, ИЛ-6, ИЛ-1, урокиназы и повышение синтеза ингибитора активации плазминогена 1 [24]. Известен также и его антиоксидантный эффект, что проявляется в подавлении продукции супероксидных анионов нейтрофилами, увеличением выработки циклического аденозинмонофосфата путем ингибирования фосфодиэстеразы IV типа и подавлением синтеза факторов активации тромбоцитов [25].

При изучении динамики биомаркеров хрящевой ткани в сыворотке крови и моче больных ОА под влиянием терапии нимесулидом можно отметить его хондропротективный эффект [26].

Благодаря своим терапевтическим свойствам (противовоспалительный, обезболивающий эффекты) нимесулид (Найз) наиболее часто используется ревматологами и терапевтами и врачами общей практики в лечении ОА.

В исследовании J.A. Herrera и M. Gonzales отмечены преимущества применения нимесулида в лечении ОА по сравнению с рофекоксибом в отношении снижения болевого синдрома на 2, 3 и 30-й дни приема [27].

В двойном слепом клиническом исследовании В. Otolulu и соавт. оценили эффективность и переносимость диклофенака и нимесулида при коксартрозе и гонартрозе. В результате 2-месячного лечения нимесулидом уменьшение боли наблюдалось у 70% больных и лишь у 50% пациентов, принимавших диклофенак. Применение нимесулида позволило снизить потребность в дополнительном приеме парацетамола на 50% по сравнению с 17,6% на фоне диклофенака. Кроме того, частота побочных эффектов при приеме нимесулида была достоверно ниже, чем при приеме диклофенака [28].

Сравнительный анализ нимесулида и диклофенака по динамике функционального индекса Lequesne проводил также E. Haskisson и соавт. Однако в настоящем исследовании преимуществ в отношении эффективности применения нимесулида отмечено не было. Со стороны пищеварительной системы осложнений на фоне приема нимесулида было достоверно меньше [29].

Хотелось бы обратить внимание на исследование российских ученых, проведенное на клинической базе Оренбургской государственной медицинской академии, где препаратами выбора в лечении больных гонартрозом также явились нимесулид (Найз) и диклофенак. Пациенты были разделены на сопоставимые группы; клиническую эффективность лечения, включая анализ опросника качества жизни SF-36, оценивали через 10 дней. Результаты настоящего исследования не выявили достоверных преимуществ применения нимесулида в лечении ОА. Но в группе больных, получавших нимесулид (Найз), побочных эффектов отмечено не было, в то время как на фоне приема диклофенака у 23,3 отмечены нежелательные явления [30].

Нимесулид (Найз) является также препаратом выбора в лечении ОА, особенно на фоне коморбидных заболеваний с точки зрения безопасности.

Н.А. Чичасова и соавт. по результатам исследования больных с заболеваниями суставов (ОА и РА) с сопутствующей артериальной гипертензией, проведенного на базе НИИ ревматологии РАМН, установили, что на фоне терапии Найзом в течение 1-й нед. увеличения среднесуточного диастолического АД не зарегистрировано. При этом потребность в антигипертензивной терапии не увеличилась [31].

В сравнительном исследовании Р.М. Балабановой и соавт. отмечено уменьшение рецидивов язв и

многочисленных эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки по результатам гастродуоденоскопии на фоне приема нимесулида по сравнению с диклофенаком (5,6 и 33,3% случаев соответственно) [32]. Исходя из результатов исследования российских ученых, применение нимесулида в лечении хронических заболеваний суставов не сопровождалось серьезными гепатотоксическими реакциями [33, 34]. Болезни костно-мышечной системы, где большую долю составляют больные с ОА, являются третьей по частоте причиной инвалидизации населения РФ вслед за сердечно-сосудистыми заболеваниями и онкологической патологией. Результаты эпидемиологического исследования показали высокую распространенность ОА в России — 13% [35]. В этой связи, экспертами из всех Федеральных округов РФ разработаны и внедрены в 2015 году клинические рекомендации «Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике»

при поддержке Российского научного медицинского общества терапевтов, Ассоциации ревматологов России и Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи. В проекте консенсуса ведущих специалистов в полной мере отражены не только диагностические критерии, но и подходы к терапии ОА, адаптированные с учетом особенностей ведения данной категории пациентов в общей врачебной практике. Особое внимание уделено особенностям назначения НПВП в лечении больных ОА с коморбидностью. При сравнительном анализе НПВП в соответствии с клиническим результатом в лечении ОА без коморбидности и ОА с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, нимесулид практически не уступает по эффективности другим НПВП и даже превосходит некоторые из них [36]. Результаты клинической эффективности нимесулида, по данным российских и зарубежных экспертов, подкреплены доказательствами их безопасности для

ЖКТ и сердечно-сосудистой системы [37, 38, 39].

Таким образом, в соответствии с современными рекомендациями наиболее эффективно в лечении больных ОА сочетание немедикаментозных и медикаментозных методов. В выборе терапевтической тактики следует использовать персонализированный подход в зависимости от распространенности патологического процесса и наличия коморбидных заболеваний. С позиции доказательной медицины, основанной на результатах исследований как отечественных, так и зарубежных специалистов, нимесулид (Найз) соответствует всем требованиям, предъявляемым к селективным НПВП в современных условиях. Являясь селективным ингибитором ЦОГ-2, Найз может быть включен в комплексное лечение больных с гонартрозом, а также распространенным ОА на фоне коморбидных заболеваний в соответствии с рекомендациями OARSI.



#### ИСТОЧНИКИ

1. Felson DT. Clinical practice. Osteoarthritis of the knee. *N. Engl. J. Med.*, 2006. 354: 841–848.
2. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*, 2011. 377: 2115–2126.
3. Martel-Pelletier J, Boileau C, Pelletier JP et al. Cartilage in normal and osteoarthritis conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2008. 22: 351–384.
4. Каратеев А.Е. Применение парацетамола при лечении острой и хронической боли: сравнительная эффективность и безопасность. *РМЖ*, 2010. Т. 18, 25: 1477–1489.
5. Чичасова Н.В. Проблема боли при остеоартрозе. *Лечащий врач*, 2007. 2: 18–25.
6. Walsh DA. Angiogenesis in synovial inflammation; differences between osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis*, 2013. Vol. 72 (3). — P.8.
7. Каратеев А.Е. Достоинства и недостатки диклофенака. *Современная ревматология*, 2014. 4: 90–95.
8. Chikanza IC, Clarke B, Hopkins R. A comparative study of the efficacy and toxicity of etodolac and naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Br. J. Clin. Pract.*, 1994. 48: 67–69.
9. Pelletier JP et al. Regulation of human normal and osteoarthritic chondrocyte interleukin-I receptor by antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum.*, 1993. 36. — P.I — 2.
10. Галушко Е.А. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*, 2009. 1: 11–17.
11. Максимов Д.М., Лесняк О.М. Внедрение клинических рекомендаций по диагностике и лечению остеоартроза: результаты кластерного рандомизированного испытания. *Научно-практическая ревматология*, 2012. 4: 57–61.
12. Пухтинская П.С. Клиническая эффективность образовательной программы для пациентов с остеоартритом (остеоартрозом) коленных тазобедренных суставов. *Урал. мед. журн.*, 2009. Т. 2, 56: 56–61.
13. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014. 22: 363–388.
14. 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 Trial (ESCISIT) / K.M. Jordan [et al.]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2003. Vol. 62. P. 1145–1155.
15. National Clinical Guidelines Centre. Osteoarthritis: The care and management of osteoarthritis in adults. Clinical guidelines CG177. 2014.
16. Hochberg MC, Altman RD, April KT et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacological and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip and knee *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012. 64(4): 465–474.

17. Каратеев А.Е. Симптоматическая терапия при ревматических заболеваниях / А.Е. Каратеев, Е.Л. Насонова. — Москва, 2012. — Институт ревматологии РАМН, программа непрерывного медицинского образования по специальности ревматология. — 53с. ([www.rheumatolog.ru](http://www.rheumatolog.ru), [www.paininfo.ru](http://www.paininfo.ru)) (дата обращ. 01.09.2014).
18. Клиническая ревматология: руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова. — Санкт-Петербург: Фолиант, 2005. — 520 с.
19. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study / J. Lindhardtsen // *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014. Vol. 73, Issue 8. P. 1515–1521.
20. Reinsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase -2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology*, 2006. 14: 120–137.
21. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration: Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2013. 382: 769–779.
22. Kriegel W, Korff K, Ehrlich I et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract*, 2001. 55: 510–514.
23. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Effects of nimesulide and naproxen on the degradation and metalloprotease synthesis of human osteoarthritis cartilage. *Drugs*, 1993. 46 (Suppl.1): 34–39.
24. Pelletier JP, Mineau F, Fernandes JC et al. Two NSAIDs, nimesulide and naproxen can reduce the synthesis of urokinase and IL-6 while increasing PAI-1, in human OA synovial fibroblasts. *Clinical Experimental Rheumatology*, 1997. 15: 393–398.
25. Bennett A. Overview of nimesulide. *Rheumatology*, 1999. 38 (Suppl.1): 1–3.
26. Manicourt DH, Bevilacqua M, Righini V et al. Comparative effect of nimesulide and ibuprofen on the urinary levels of collagen type II C-telopeptide degradation products and on the serum levels of hyaluronan and matrix metalloproteinases-3 and -13 in patients with flare-up of osteoarthritis. *Drugs*, RD 2005. 6(5): 261–271.
27. Herrera JA, Gonzales M. Comparative evaluation of the effectiveness and tolerability of nimesulide versus rofecoxib taken once a day in the treatment of patients with knee osteoarthritis. *Am J Ther*, 2003. 10 (6): 468–472.
28. Omolulu B, Alonge TO, Ogunlade SO et al. Double blind clinical trial comparing the safety of nimesulide (100 mg) and diclofenac in osteoarthritis of the hip and knee joints. *West Afr J Med*, 2005. 24(2): 128–133.
29. Haskisson E, Macciocchi A, Rahfls et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study. *Current Therapeutic Research*, 1999. 60: 253–265.
30. Сизова Л.В., Багиров Г.Г. Показатели качества жизни в оценке эффективности Диклофенака и Найза у больных го-нартрозом. *Научно-практическая ревматология*, 2003. 4: 58–63.
31. Чичасова Н.В., Имаметдинова Г.Р., Насонов Е.Л. Нимесулид в лечении хронических заболеваний суставов. *Лечащий врач*, 2008. 4: 75–78.
32. Балабанова Р.М., Цветкова Е.С., Алексеева Л.И. и др. Эффект препарата Найз (нимесулид) при остеоартрозе и ревматоидном артрите. *Российская ревматология*, 1999. 3: 54–57.
33. Пахомова И.Г. Место нестероидных противовоспалительных средств в гинекологической практике (рациональный выбор препаратов с учетом побочных эффектов). *Фарматека*, 2009. 9: 45–49.
34. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А. и др. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида в реальной клинической практике. *РМЖ*, 2009. 21: 1466–1472.
35. Галушко Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний. Диссертация. Москва. 2011. 204 с.
36. Ведение больных остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации консенсуса экспертов Российской Федерации. Сост. А.В. Наумов, Л.И. Алексеева, А.Л. Верткин. Москва, 2015. 36 с.
37. Conforti A, Leone R, Moretti U, Mozzo F, Velo G. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf*. 2001. 24: 1081–1090.
38. Laporte J, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Safety*. 2004. 27: 411–420.
39. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Veslainen R et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur. Heart*, 2006. 27: 1657–1663.