

Н.М. Шуба¹
Л.Г. Воронков²
Т.Д. Воронова¹
А.В. Пилипенко¹
О.И. Гуленко¹
С.В. Литвиненко¹

¹Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

²ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев

Ключевые слова:
остеоартроз, воспаление, нимесулид, мелоксикам, оксид азота.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СЕЛЕКТИВНЫХ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

В статье представлена сравнительная характеристика наиболее распространенных лекарственных средств группы селективных нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности нимесулида и мелоксикама. Результаты исследования показали преимущество нимесулида, которые проявились в быстром клиническом, противовоспалительном эффекте, и в отличие от мелоксикама, в снижении уровня оксида азота, что может свидетельствовать об уменьшении воспалительного процесса и деградации хрящевой ткани, а также достаточный профиль безопасности в течении 2 нед, что позволяет рекомендовать нимесулид как препарат выбора в купировании болевого синдрома при остеоартрозе.

Остеоартроз (ОА) — хроническое прогрессирующее заболевание суставов с поражением прежде всего гиалинового хряща и субхондральной кости в результате сложного комплекса биомеханических, биохимических и/или генетических факторов. ОА вовлекает в орбиту патологического процесса прежде всего нагруженные (коленные и тазобедренные) суставы и этим значительно ухудшает качество жизни больных, приводя к инвалидизации (Bruyere O. et al., 2014).

В настоящее время предложено большое количество международных и национальных рекомендаций по лечению пациентов с ОА. Наибольший интерес представляют рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis — ESCO), предложенные в 2014 г. В каждом конкретном клиническом случае выбор рациональной терапии при ОА определяется различными показателями, в частности эффективностью и безопасностью лекарственных препаратов, коморбидным фоном пациента, предикторами ответа на проводимую терапию, темпами рентгенологического прогрессирования, параметрами, влияющими на основные патогенетические аспекты заболевания.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу наиболее назначаемых и важных «симптоматических» лекарственных средств. Это определяется оригинальным сочетанием противовоспалительных, анальгезивных, жаропонижающих свойств, перекрывающих почти весь спектр основных симптомов, наиболее характерных для воспалительных заболеваний (Martiel-Pelletier J. et al., 2003). В последних

рекомендациях Международного общества по изучению ОА (The Osteoarthritis Research Society International — OARSI) 2016 г. применение селективных НПВП при ОА более эффективно в сравнении с неселективными НПВП.

Нимесулид является препаратом с мультифакторным механизмом действия, которое не ограничивается только ингибирующим влиянием на синтез циклооксигеназы (ЦОГ)-2. ЦОГ-независимые эффекты нимесулида прежде всего заключаются в ингибировании активности NO-синтазы и, соответственно, образовании оксида азота (NO) и пероксинитрита (ONOO⁻), которые являются ключевыми медиаторами в процессе разрушения клеток организма и элементами воспалительного ответа. По последним данным установлено, что нимесулид угнетает *in vivo* высвобождение фактора некроза опухоли (TNF) и продукцию активного кислорода — два эффекта, которые вносят существенный вклад в противовоспалительное и анальгезивное действие препарата (Benet A., Villa G., 2000). Поскольку ОА возникает у лиц с сопутствующей кардиоваскулярной патологией, и такие особенности нимесулида, как активация синтеза ингибитора тканевого активатора плазминогена, блокирование синтеза тромбоцитактивирующего фактора, являются чрезвычайно важными в предупреждении тромбозомболических осложнений (Lane N.E. et al., 2011). Нимесулид подавляет активность 5-липоксигеназы, таким образом снижая риск возникновения воспаления, язвообразования в желудочно-кишечном тракте, препятствует бронхоконстрикции, что делает данный препарат более безопасным в отношении гастроинтестинальных осложнений и препаратом выбора у пациентов с бронхообструктивным синдромом (Laporte J.R. et al., 2004).

Мелоксикам характеризуется противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием, которое связано с селективным ингибированием изофермента ЦОГ-2. При этом он структурно отличается от других ЦОГ-2-ингибиторов, вследствие чего связывается с верхней частью канала ЦОГ-2, а не с боковой частью этого фермента (Чичасова Н.В., 2011). Мелоксикам легко проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация составляет 45–57% концентрации в плазме крови, обладает выгодными фармакокинетическими свойствами. Длительный период полувыведения ($T_{1/2}=20$ ч) позволяет назначать препарат 1 раз в сутки, что делает его удобным в применении и способствует строгому соблюдению пациентами режима лечения (Warksman J.C., 2007).

В настоящее время остается актуальным вопрос о дифференцированном подходе в купировании болевого синдрома у больных ОА с учетом как клинической эффективности препарата, так и его безопасности и переносимости.

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности применения нимесулида и мелоксикама у больных ОА.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ранее на базе терапевтического отделения Центральной городской клинической больницы (ЦГКБ) № 7 проведено исследование по изучению эффективности и безопасности нимесулида у больных ОА. При анализе данных, в частности показателей воспалительного процесса, получены интересные результаты в отношении уровня NO с $5,33 \pm 0,72$ до $3,19 \pm 0,34$ через 2 нед применения нимесулида, TNF- α с начального уровня до лечения $45,6 \pm 14,08$ до $16,26 \pm 1,6$ через 14 дней применения препарата ($p < 0,05$) (Шуба Н.М. и соавт., 2016). Это стало основанием для проведения сравнительного анализа клинической эффективности, безопасности и переносимости таких препаратов, как нимесулид и мелоксикам, одних из наиболее назначаемых и применяемых лекарственных препаратов у больных ОА.

На базе терапевтического отделения ЦГКБ № 7 обследовано 40 больных с подтвержденным ОА клинически (критерии Американского колледжа ревматологов (ACR), 1990) и рентгенологически (I–III рентгенологическая стадия по Kellgren — Lawrence).

Пациентов распределили на две группы. В 1-й группе ($n=20$) пациентам назначен гранулированный нимесулид в саше по 100 мг 2 раза в сутки в течение 2 нед. Во 2-й группе ($n=20$) пациенты принимали мелоксикам в таблетках в дозе 15 мг 1 раз в сутки в течение 2 нед.

Для оценки выраженности болевого синдрома использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), оценивали альгофункциональный индекс Lequesne, индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index). Лабораторное обследование 1-й и 2-й группы паци-

ентов включало: общеклинический анализ крови и мочи, из биохимических показателей выполнены: глюкоза крови, билирубин, трансаминазы (аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ)), креатинин, С-реактивный белок (CRP); иммунологические методы исследования крови включали: исследование уровня NO, интерлейкина (IL)-1В, инсулиноподобного фактора роста (IGF)-1. Рентгенографию коленных суставов проводили по стандартной методике в переднезадней и боковой проекциях. Рентгенологическую стадию устанавливали согласно классификации Kellgren — Lawrence.

При анализе применяли методы описательной статистики (вычисляли такие показатели: среднее арифметическое значение (M), ошибка среднего (m), стандартное отклонение (SD), минимум, максимум), определяли достоверность различий по t -критерию Стьюдента.

Для статистической обработки данных использовали программно-математический комплекс «Microsoft Excel» и компьютерные программы для статистического анализа «Биостатистика», «SPSS Statistics», в частности непараметрический тест: критерий знаковых рангов — критерий Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне проводимой терапии отмечено достоверное уменьшение выраженности болевого синдрома по ВАШ в обеих группах, в 1-й группе — на **35,6%**, во 2-й группе — на **13,34%**. При оценке альгофункционального индекса Lequesne выявлено статистически достоверное уменьшение выраженности боли в 1-й группе на **30,3%** через 2 нед приема нимесулида, а во 2-й группе, принимавшей мелоксикам, — на **25,7%** через 2 нед лечения (табл. 1).

Боль, скованность, функциональные нарушения оценены также с помощью анкеты WOMAC (см. табл. 1). На фоне лечения пациенты 1-й группы отметили повышение физической активности и значительное улучшение двигательного режима, что находит отражение в достоверном уменьшении выраженности боли на **53,9%**, скованности — на **29,7%** и функциональных нарушений — на **41,6%**. У пациентов 2-й группы интенсивность уменьшения выраженности боли, скованности и функциональных нарушений была менее выраженной: боль — на **37,3%**, скованность — на **20%**, функциональные нарушения — на **26,6%** через 2 нед лечения.

Учитывая весомый вклад в развитие воспалительного процесса при ОА таких мощных индукторов воспаления, как IL-1В и NO, представлялось важным провести сравнительную характеристику данных показателей в обеих группах. Получены следующие результаты: в 1-й группе статистически достоверное снижение уровня IL-1В на **14%** (рис. 1), а также NO — с $6,26 \pm 0,98$ до $3,58 \pm 0,44$ (**42,8%**) (рис. 2) через 14 дней приема нимесулида, в то время как во 2-й группе, принимавшей ме-

локсикам, не виявлено статистически достовірно-го зниження рівня NO і IL-1B, що може указу-вати на інгібуєюче впливання нимесуліда на NO, IL-1B і більш виражену протівовоспалитель-

ную активність в порівнянні со 2-й групою, де рівень даних показателів практически не змі-нявся на фоні лічення мелоксикамом, но в то же время і не підвищувалась їх концентрація в крові.

Таблиця 1

Динаміка сугавного синдрому і імунологіческих показателів у больних ОА 1-й і 2-й груп в результаті лічення нимесулідом і мелоксикамом

Показатель	Нимесулід				Мелоксикам			
	До лічення		Через 2 нед		До лічення		Через 2 нед	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
ВАШ, мм	57,5	53,5–65,5	35*	31,25–42,25	60,00	57,00–67,00	55,00*	45,00–60,00
WOMAS, мм:								
Боль	193,00	117,5–340,25	91,00*	48,75–160,75	342,50	51,75–434,75	197,00*	26,25–261,50
Скованность	100,00	76,75–111,00	68,5*	48,00–88,00	93,00	14,00–107,50	64,00*	11,25–87,75
Функциональная недостаточность	725,00	332,25–1167,75	414,00*	166,25–734,00	646,00	64,00	436,50*	44,25–577,00
Индекс Lequesne, баллов	9,5	8,00–12,75	6,5*	5,25–9,00	11,00	8,00–14,00	8,00*	6,00–11,00
Показатели воспалительного процесса:								
NO, мкмоль/л	4,81	3,19–7,27	3,05*	2,5–4,68	3,10	0,43–6,97	2,98	0,40–6,60
CRP, мг/л	5,59	2,7–14,03	2,66*	1,04–7,55	7,81	4,49–17,36	3,80*	1,86–11,36
IL-1B, пг/мл	22,63	12,75–34,15	17,06*	11,08–29,84	23,95	17,43–32,43	23,54	17,32–32,58
IGF-1, нг/мл	9,4	2,71–47,01	9,6	2,85–50,25	18,77	1,69–85,69	21,00	2,07–91,00

*p<0,001 при использовании критерия Уилкоксона.

Таблиця 2

Динаміка сугавного синдрому і імунологіческих показателів у больних на фоні лічення нимесулідом і мелоксикамом

Показатель	Нимесулід		Мелоксикам	
	До лічення	Через 2 нед	До лічення	Через 2 нед
Динамика болевого синдрома по ВАШ, мм	57,1±3,16	36,8±1,56* –35,6%	62,2±2,39	53,9±2,44* –13,4%
WOMAS, мм:				
Боль	222,15±26,65	102,35±14,07* –53,9%	278,4±40,6	174,55±27,19* –37,3%
Скованность	100,5±7,92	70,7±7,68* –29,7%	74,5±11,05	59,65±9,43* –20%
Функциональная недостаточность	732±104,5	427,8±65,3* –1,6%	515±79,0	377,9±62,3* –26,6%
Индекс Lequesne, баллов	10,55±0,75	7,35±0,59* –30,3%	11,67±1,1	8,67±0,86* –25,7%
Показатели воспалительного процесса:				
NO, мкмоль/л	6,26±0,98	3,58±0,44* –42,8%	4,26±0,94	4,09±0,91
CRP, мг/л	12,99±4,12	4,75±1,2* –63,4%	12,72±2,94	6,3±1,28* –50,48%
IL-1B, пг/мл	24,59±2,88	21,15±2,78* –14%	25,39±2,9	25,05±2,86
IGF-1, нг/мл	23,53±6,36	25,6±6,42	44,65±11,47	46,26±11,73

*p<0,05 при использовании t-критерия Стьюдента.

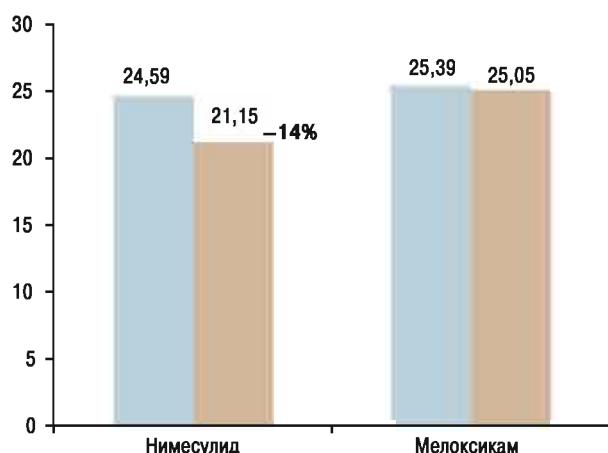


Рис. 1. Динаміка рівня IL-1B в плазмі крові

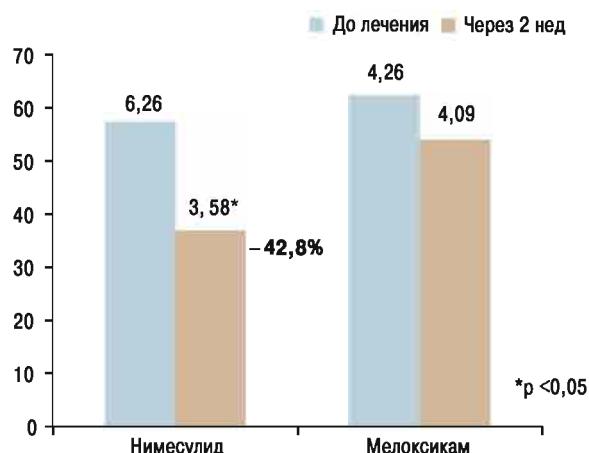


Рис. 2. Динаміка рівня NO в плазмі крові

С учетом существенного влияния CRP на течение ОА, одного из основных показателей тяжести воспалительного процесса, нами отмечено статистически достоверное снижение уровней CRP в плазме крови в обеих группах (в 1-й группе на **64,4%**, во 2-й группе — на **50,48%**) что может указывать на снижение воспалительного ответа в обеих группах.

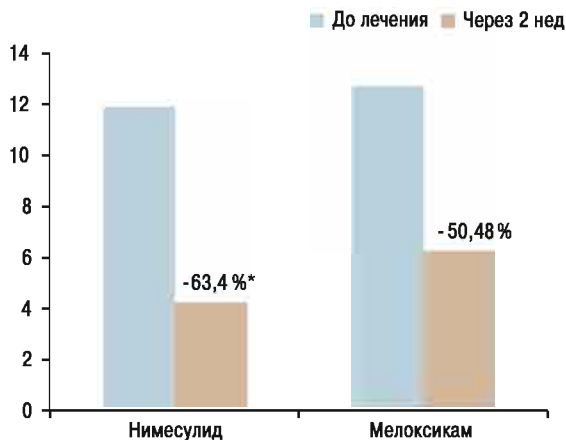


Рис. 3. Динамика уровня CRP в плазме крови

При анализе результатов в обеих группах не выявлено статистически достоверного повышения уровней IGF-1, обладающего анаболическим действием, что диктует необходимость как на фоне применения нимесулида, так и мелоксикама добавлять к лечению структурно-модифицирующие препараты для достижения стойкой клинической ремиссии, а также замедления дальнейшего прогрессирования деструкции хрящевой ткани.

Результаты анализа данных биохимических показателей крови (билирубин, АлАТ, АсАТ, глюкоза, креатинин) свидетельствуют о том, что ни в 1-й, ни во 2-й группе статистически достоверного изменения данных не выявлено (табл. 3).

Таблица 3

Динамика биохимических показателей крови у больных ОА в результате лечения нимесулидом и мелоксикамом

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	Через 2 нед	До лечения	Через 2 нед
Билирубин, мкмоль/л	17,59±0,55	17,59±0,55	17,01±0,9	16,81±0,89
АлАТ, мккат/л	0,12±0,007	0,13±0,009	0,19±0,02	0,19±0,02
АсАТ, мккат/л	0,17±0,05	0,17±0,05	0,18±0,022	0,21±0,026
Глюкоза, ммоль/л	5,1±0,16	5,05±0,12	5,03±0,22	5,14±0,23
Креатинин, мкмоль/л	92,6±3,24	92,2±2,74	90,9±1,94	91,1±2,13

Необходимо отметить, что в 1-й группе на фоне применения нимесулида в течение 14 дней побочных явлений не выявлено, в то время как во 2-й группе в начале терапии мелоксикамом (от 3 до 5 дней) у 5 пациентов отмечены такие побочные реакции, как постоянная тошнота, однократная рвота, болевой синдром и ощущение дискомфорта в животе, в связи с чем они прекратили свое участие в данном исследовании и, соответственно, были из него исключены.

ВЫВОДЫ

Результаты анализа применения селективных НПВП свидетельствуют о достоверном клиническом эффекте в обеих группах, однако нимесулид, в отличие от мелоксикама, оказывает более выраженный клинический эффект, а именно: уменьшение выраженности болевого синдрома, скованности и функциональных нарушений, что, возможно, связано с его коротким механизмом действия ($T_{1/2}$ — 3,2–6 ч), в то время как мелоксикам обладает более пролонгированным механизмом действия ($T_{1/2}$ — 15–20 ч).

Нимесулид и мелоксикам показали выраженный противовоспалительный эффект по данным CRP, одного из основных показателей тяжести течения воспалительного процесса.

В группе нимесулида и мелоксикама отмечена тенденция к повышению уровня IGF-1, обладающего анаболическим эффектом, что может указывать на возможный хондропротекторный эффект данных препаратов.

Изучение эффективности нимесулида и его влияния на отдельные медиаторы воспаления, а именно достоверное снижение уровня TNF, NO, IL-1B, и биохимические данные, свидетельствуют о его высокой эффективности и безопасности.

При применении нимесулида, в отличие от применения мелоксикама, выявлено снижение NO, основного индуктора воспаления и дегенерации хрящевой ткани при ОА.

Нимесулид показал достаточный профиль безопасности и переносимости по сравнению с мелоксикамом, при применении которого выявлены гастроинтестинальные побочные эффекты у 5 пациентов.

Учитывая вышеизложенное, при выборе селективного НПВП для быстрого купирования болевого синдрома у пациентов с ОА предпочтение можно отдавать нимесулиду.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Чичасова Н.В. (2011) Мелоксикам в лечении хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата. Ревматология, 4: 11.
- Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Пилипенко А.В., Литвиненко С.В. (2016) Эффективность нимесулида и его влияние на отдельные катаболические и анаболические факторы у больных остеоартрозом. Укр. ревматол. журн., 1(63): 57–60.
- Bennet A., Villa G. (2000) Nimesulid: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother., 1: 277–286.
- Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. (2014) An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Semin. Arthritis Rheum., 44(3): 253–263.
- Lane N.E., Brandt K., Hawker G. et al. (2011) OARSI-FDA initiative: defining the disease state of Osteoarthritis. Osteoarthr. Cartil., 19(5): 478–482.
- Laporte J.R., Ibanez L., Vidal X., Vendrell L., Leone R. (2004) Upper Gastrointestinal Bleedings, Associated with the Use of NSAIDs, Drug Safety, 27(6): 411–420.
- Martiel-Pelletier J., Zajeunessse D. et al. (2003) Therapeutic role of dual inhibitors of 5-Lipoxygenase & Cyclooxygenase, selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. Ann. Rheum. Dis., 62: 501–509.

Warkman J.C. (2007) Nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk: are they safe? *Ann. Rheum. Dis.*, 41: 1163–1173.

ВІВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ СЕЛЕКТИВНИХ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

Н.М. Шуба, Л.Г. Воронков, Т.Д. Воронова, А.В. Пилипенко, О.І. Гуленко, С.В. Литвиненко

Резюме. У статті представлена порівняльна характеристика найпоширеніших лікарських засобів групи селективних нестероїдних протизапальних препаратів, зокрема німесулід та мелоксикам. Результати дослідження продемонстрували переваги німесуліду, які проявились у швидкому клінічному, протизапальному ефекті, і на відміну від мелоксикаму, у зниженні рівня оксиду азоту, що може свідчити про зменшення запального процесу та деградації хрящової тканини, а також про сприятливий профіль безпеки протягом 2 тиж, що дозволяє рекомендувати його як препарат вибору в купіруванні больового синдрому при остеоартрозі.

Ключові слова: остеоартроз, запалення, німесулід, мелоксикам, оксид азоту.

THE INVESTIGATION OF EFFICACY OF SELECTIVE NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

N.M. Shuba, L.G. Voronkov, T.D. Voronova, A.V. Pilipenko, O.I. Gulenko, S.V. Litvinenko

Summary. Comparative description of mostly widespread drugs from the group of selective non-steroidal anti-inflammatory drugs, in particular nimesulide and meloxicam is presented in the article. The data received have demonstrated advantages of nimesulide, namely fast clinical efficacy, anti-inflammatory action compare to meloxicam, reduce of nitric oxide level, which prove decrease of inflammation activity and cartilage degradation and also acceptable safety profile during 2 weeks of administration. This allow recommend it as a drug of choice in pain syndrome management.

Key words: osteoarthritis, inflammation, nimesulide, meloxicam, nitric oxide.

Адрес для переписки:

Шуба Неонила Михайловна
04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9
Национальная медицинская академия
последипломного образования им. П.Л. Шупика

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Новое понимание роли интерлейкина (IL)-12 в клинике и терапии псориаза

Псориаз (Пс) — хронический неинфекционный дерматоз с предполагаемой аутоиммунной этиологией. Также среди этиопатогенетических факторов заболевания — генетические, эндокринные, метаболические, иммунопатологические. Спорной является вирусная теория происхождения Пс. Распространенность Пс среди европейцев составляет 2–3%. В последние десятилетия появились новые таргетные методы лечения Пс: анти-Т-клеточное и антицитокиновое. Так, ингибитор IL на основе моноклональных антител класса IgG1k, препарат устекинумаб, применяемый в лечении при Пс с 2009 г., подавляет иммуновоспалительный процесс путем нейтрализации биологической активности таких иммунных медиаторов, как IL-12 и -23. Но в исследовании ученые Центра им. Гельмгольца в Мюнхене, Германия, Технического университета Мюнхена, Германия, и Цюрихского университета, Швейцария, показали, что один из этих мессенджеров может быть полезным в терапии при Пс.

Лечение направлено на прерывание связующего влияния иммунных медиаторов. Так, моноклональные антитела в составе устекинумаба (применяют преимущественно в лечении при средней и тяжелой степени бляшечного Пс, не отвечающего на поверхностные методы терапии) связывают IL-12 и -23 и, следовательно, блокируют их предполагаемые провоспалительные эффекты.

Д-р Стефан Хаак, один из руководителей научной работы и глава исследовательской группы Центра аллергии и окружающей среды (ZAUM): «Данные исследований за последнее десятилетие, показали, что IL-23 является основным триггером в патогенезе Пс. Но согласно последним результатам, именно IL-12 положительно влияет на пораженную кожу». Впервые использовали экспериментальные модели для изучения влияния IL-12 и -23 на клетки кожи и выявили, что IL-12 активирует собственную защитную программу клеток кожи, препятствуя внедрению IL-17-продуцирующих Т-клеток, что подавляет воспалительный процесс.

Буркхард Бехер, профессор Цюрихского университета: поскольку активные компоненты устекинумаба нейтрализуют как IL-23, так и IL-12, необходимо выяснить, не может ли это обусловить обратный эффект в лечении этим препаратом. Поэтому в дальнейших исследованиях необходимо изучить, оказывает ли IL-12 позитивное влияние и на другие симптомы Пс. Данные клинических испытаний подтвердили гипотезу о специфическом ингибировании оси IL-23/IL-17, играющей главную роль в патогенезе Пс.

Helmholtz Zentrum Muenchen — German Research Centre for Environmental Health (2016) Is an agent used to treat psoriasis aimed at the wrong target? *ScienceDaily*, Nov. 30 (<https://www.sciencedaily.com/releases/2016/11/161130085028.htm>).

Kulig P., Musiol S., Freiburger S.N. et al. (2016) IL-12 protects from psoriasisiform skin inflammation. *Nat. Commun.*, Nov. 28 (<http://www.nature.com/articles/ncomms13466#abstract>).

Наталья Савельева-Кулик