

Изучение эффективности нимесулида и его влияние на отдельные патогенетические факторы у больных с остеоартрозом в практике семейного врача

Н.М. Шуба, Т.Д. Воронова, А.В. Пилипенко

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

В последние годы достигнуты большие успехи по изучению новых препаратов в лечении остеоартроза (ОА), тем не менее, актуальным остается вопрос: как быстро снять болевой синдром и воспалительный процесс в суставах, не вызывая хондротоксического эффекта? Помимо препаратов, ингибирующих ЦОГ-2, стоит задача изучить препараты, блокирующие NO и подавляющие перекисное окисление липидов и в тоже время обладающие хондротекторным эффектом и отличным профилем безопасности. Учитывая неЦОГ-зависимые эффекты нимесулида, а именно: блокирование 5-ЛОГ и опосредованные ею эффекты, блокирование активности iNO-синтазы и соответственно образование NO и пероксинитрита (ONOO-), а также супероксидных радикалов, которые являются ключевыми медиаторами в процессе разрушения хряща и развитии воспалительного процесса, нимесулид можно считать препаратом выбора при ОА.

Ключевые слова: остеоартроз, нимесулид, оксид азота, противовоспалительный эффект.

Остеоартроз (ОА) – наиболее распространенное заболевание опорно-двигательного аппарата. У 10% населения диагностируют на ОА, из них у 5% – в возрасте до 25 лет (Felson P.T. et al., 2007). В последние годы отмечается отчетливая тенденция к увеличению частоты ОА в популяции, особенно у лиц старших возрастных групп (Шуба Н.М., 2012). Узелковую форму ОА имеют 6,8% населения старше

26 лет, а к 70 годам – 26,2% женщин и 13,4% мужчин (Lawrence R.C., Felson P.T. et al., 2007).

ОА – патология с достаточно сложным патогенезом, при участии разных медиаторов, которые приводят к иммунным нарушениям с развитием воспаления и деструкции хрящевой ткани (Шуба Н.М., 2012). В настоящее время получены веские доказательства, подтверждающие влияние провоспалительных медиаторов на метаболизм клеток гиалинового хряща и течение ОА (Martell-Pelletier J. et al., 2007). Повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов, таких, как IL-1 β , TNF- α и др., является основным звеном в развитии ОА и вызывает дегенеративные процессы в хрящевой ткани, воспаление в синовиальной оболочке и патологические процессы в субхондральной кости. Интерлейкин-1 (IL-1 β) продуцируется синовиоцитами и хондроцитами при воздействии механических факторов и воспалительных процессах. Он стимулирует катаболизм матрикса, ингибирует синтез его молекул, приводит к усилению синтеза ферментов – металлопротеиназ, особенно коллагеназ, а также тормозит синтез ингибиторов ферментов и подавляет продукцию основных компонентов матрикса – протеогликанов и коллагена. IL-1 β стимулирует пролиферацию фибробластов и синовиальных клеток. Фактор некроза опухолей альфа (TNF- α) вызывает воспаление, стимулирует разрушение матрикса хряща и подавляет синтетические процессы в хондроцитах (Martell-Pelletier J. et al., 2007).

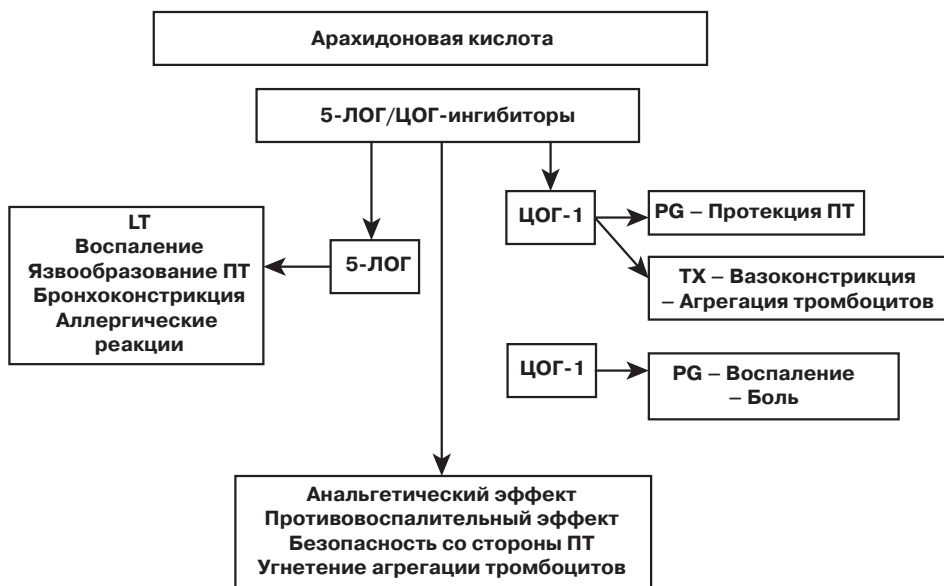


Рис. 1. Ингибирование путей метаболизма арахидоновой кислоты

Клиническая характеристика респондентов

Показатель	M±m
Женщины, n	26
Мужчины, n	4
Возраст, лет	60,9±1,9
Длительность заболевания, лет	10,6±0,9
ИМТ	32,57±1,16
Рентгенологическая стадия по классификации Kellgren-Lawrence, n (%):	
I	3 (10)
II	24 (80)
III	3 (10)

Оксид азота (NO) – универсальный регулятор клеточно- и тканевого метаболизма, может быть использован в качестве маркера ранних, доклинических изменений гиалинового хряща – инициального субстрата ОА (Scher J.U. et al., 2007).

На сегодня рассматривают важную роль в патогенезе ОА супероксидных радикалов, iNOS, NF-κB.

В настоящее время выделены 3 изоформы NO-синтазы:

– nNOS – нейрональная NO-синтаза экспрессируется в нервной ткани, скелетных мышцах, кардиомиоцитах, эпителии бронхов и трахеи, принимает участие в механизмах памяти, координации между нервной активностью и сосудистым тонусом, регуляцией болевого раздражения.

– eNOS – эндотелиальная NO-синтаза. Под влиянием eNOS происходит синтез физиологических уровней NO. Образующийся из L-аргинина NO активирует в гладкомышечных клетках гуанилатциклазу, стимулирующую синтез цГМФ, которая, в свою очередь, обуславливает вазодилатацию.

– iNOS – индуцибельная NO-синтаза. Физиологическая роль iNOS заключается в фагоцитозе, однако в патогенезе ОА может приводить к патологическим изменениям в суставах (Fermor B. et al., 2007). В хондроцитах iNOS индуцируется цитокинами, в частности IL-1β и TNF-α, стимулируя их собственную продукцию, что приводит к прогрессирующей деструкции суставного хряща. Установлено, что активность NF-κB также влияет на индукцию iNOS и синтез NO (Pelletier et al., 2000, Jovanovic et al., 2002).

Чрезмерная продукция NO в суставе подавляет матричный синтез и вызывает его разрушение. NO вызывает также повреждение клеток через образование пероксинитрита (ONOO-), и апоптоз хондроцитов (Abramson S.B., Attur M. et al., 2001).

Как видно из рис. 1, в развитии воспалительного ответа играют значимую роль и такие биологически активные вещества, как лейкотриены, образующиеся при метаболизме арахидоновой кислоты под влиянием 5-липоксигеназы (5-ЛОГ). Основные биологические эффекты лейкотриенов связаны с воспалением, язвобразованием в пищеварительном тракте (ПТ), бронхоконстрикцией, аллергическими реакциями.

Учитывая изложенное выше, при выборе НПВП необходимо учитывать способность препарата блокировать не только ЦОГ-2, но и 5-ЛОГ. Нимесулид подавляет активность 5-ЛОГ и таким образом снижает риск возникновения воспаления и язвобразования в ПТ, что делает данный препарат более безопасным в отношении гастроинтестинальных осложнений.

Высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), даже при низком уровне воспаления в суставах, ассоциируется с тяжелым течением ОА. Необходим мониторинг СРБ как показателя течения ОА (Sturmer T. et al., 2004).

Апоптоз хондроцитов может участвовать в истощении протеогликана и патологической кальцификации матрикса (Mukherjee P. et al., 2002).

НПВП играют важную роль в лечении ОА, в снятии болевого синдрома и воспаления. Особенно важным является выбор НПВП с учетом их безопасности и влияния на хрящевую ткань.

Поскольку ОА наблюдается у лиц с сопутствующей кар-

диоваскулярной патологией, то такие особенности нимесулида, как активация синтеза ингибитора тканевого активатора плазминогена, блокирование синтеза тромбоцитарного фактора, являются чрезвычайно важными в предупреждении тромбоэмболических осложнений.

Учитывая неЦОГ-зависимые эффекты нимесулида, а именно: блокирование 5-ЛОГ и опосредованные ею эффекты; блокирование активности iNO-синтазы и соответственно образование NO и пероксинитрита (ONOO-), а также супероксидных радикалов, которые являются ключевыми медиаторами в процессе разрушения хряща и развитии воспалительного процесса, можно считать его препаратом выбора при ОА (Rainsford K. and Varrassi G., 2004; Rainsford K.D., 2006).

Цель исследования: изучение особенностей неЦОГ-зависимых и хондропротекторных эффектов нимесулида на течение ОА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе терапевтического отделения Центральной городской клинической больницы № 7 г. Киева было обследовано 30 больных ОА (26 женщин и 4 мужчины) в возрасте от 31 до 77 лет с подтвержденным диагнозом ОА клинически (критерии Американского колледжа ревматологов (ACR), 1990 г.) и рентгенологически (рентгенологическая стадия I–III по классификации Kellgren–Lawrence) (табл. 1). Пациентам был назначен гранулированный нимесулид (Нимесил) в саше по 100 мг 2 раза в сутки в течение 2 нед.

В качестве сопутствующей патологии сопоставимое число больных имели различные сердечно-сосудистые, эндокринные, желудочно-кишечные заболевания, причем преобладали больные с артериальной гипертензией.

Всем пациентам были проведены клинико-лабораторные и инструментальные обследования.

Для оценки выраженности болевого синдрома использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), оценивали альгофункциональный индекс Lequesne, индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster University osteoarthritis index). Лабораторное обследование пациентов включало: общеклинический анализ крови и мочи, из биохимических показателей были выполнены: глюкоза крови, билирубин, трансаминазы (АлАТ, АсАТ), креатинин (табл. 2), мочевая кислота, СРБ; иммунологические исследования крови, включавшие: NO, TNF-α, трансформирующий фактор роста бета (TGF-β), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), апоптоз (индекс индукции) (табл. 5). Рентгенографию коленных суставов проводили по стандартной методике в переднезадней и боковой проекциях. Рентгенологическую стадию устанавливали согласно классификации Kellgren–Lawrence.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью пакетов программ Microsoft Excel. При анализе применяли методы описательной статистики (вычисляли показатели – среднее арифметическое значение (M), ошибка среднего (m), стандартное отклонение (SD), минимум, максимум), определяли достоверность различий по t-критерию Стьюдента.

Общеклинические показатели пациентов с ОА (n=30)

Показатель	До лечения	Через 2 недели после лечения
Билирубин, мкмоль/л	17,27±0,47	17,27±0,47
Креатинин, мкмоль/л	96,97±3,5	94,5±2,67
АлАТ	0,12±0,006	0,12±0,005
АсАТ	0,15±0,03	0,15±0,03
Холестерин, ммоль/л	5,77±0,22	5,77±0,22
Глюкоза крови, ммоль/л	5,27±0,15	5,23±0,11

Таблица 3

Оценка боли, скованности и функциональных нарушений по ВАШ и индексу Лекена у пациентов с ОА (n=30)

Показатель	До лечения	Через 2 нед после лечения
Боль по ВАШ, мм	69±2,78	40,53±2,42**
Скованность по ВАШ, мм	73,33±4,57	48,4±3,99**
Функциональные нарушения по ВАШ, мм	78,23±4,09	51,37±3,93**
Индекс Лекена, баллы	13,1±0,84	9,7±0,68*

Примечание. * – p<0,05, ** – p<0,001.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне лечения отмечали достоверное уменьшение интенсивности болевого синдрома, скованности, степени функциональных нарушений, оцениваемых по ВАШ (p<0,001) и альгофункциональному индексу Лекена (p<0,05) (табл. 3; рис. 1–3). Уменьшение выраженности боли в суставах у большинства пациентов отмечали, начиная с первого дня лечения и во время всего периода лечения.

Боль, скованность, функциональные нарушения оценены также с помощью анкеты WOMAC. Полученные данные представлены в табл. 4 и на рис. 4. На фоне проводимой терапии пациенты отмечали увеличение физической активности и значительное улучшение двигательного режима, что находит отражение в достоверном снижении боли (p<0,001) на 50,1%, скованности (p<0,001) на 63,9% и функциональных нарушений (p<0,05) на 66,5%.

Примечательной была динамика уровня NO с 5,33±0,72 до 3,19±0,34 через 2 нед после приема нимесулида, что привело к значительному снижению болевого синдрома, выраженности воспалительного процесса и степени функциональных нарушений (рис. 5).

Учитывая непосредственное влияние TNF-α в развитии воспалительного ответа, деградациии суставного хряща и субхондральной кости, отмечено статистически достоверное снижение TNF-α (p<0,05) с начального уровня до лечения 45,6±14,08 до 16,26±1,6 через 14 дней применения препарата (рис. 6).

Также была отмечена тенденция к повышению плазменных уровней TGF-β, однако она является статистически не достоверной – с 25,28±4,75 до 31,96±4,72 через 2 нед приема препарата, что диктует необходимость включения в симптоматическую терапию структурно-модифицирующих препаратов для достижения синергетического и стойкого клинического эффекта (см. рис. 6).

Учитывая непосредственное влияние СРБ на течение ОА, было отмечено статистически достоверное снижение плазменных уровней СРБ с 11,9±3,33 до 4,23±0,95 после 2 нед терапии нимесулидом.

Была отмечена способность препарата нимесулид оказывать влияние на апоптоз хондроцитов; выявлена, хотя и статистически не достоверная, тенденция к уменьшению апоптоза с 0,805±0,063 до 0,774±0,058 через 2 нед приема препарата нимесулид (табл. 5).

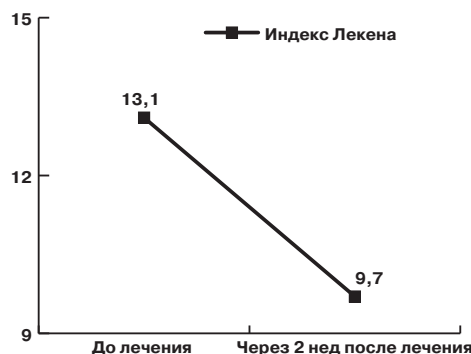


Рис. 1. Показатели индекса Лекена

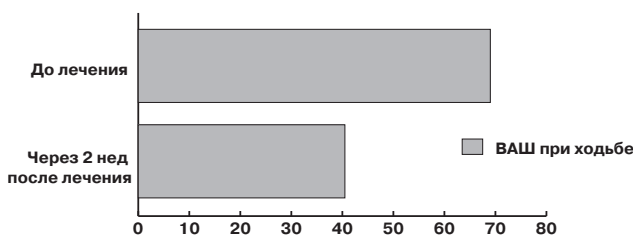


Рис. 2. Динамика ВАШ при ходьбе

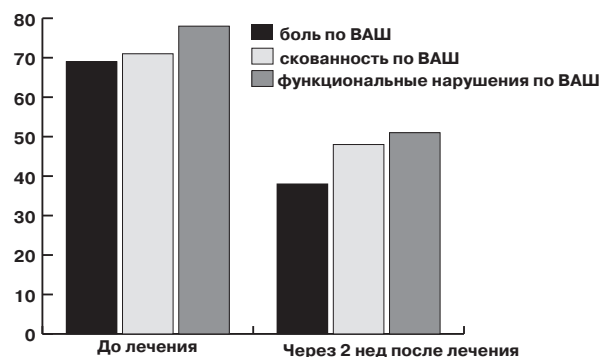


Рис. 3. Динамика показателей по ВАШ

Динамика индекса по WOMAC в процессе терапии

Показатель	Количество респондентов, n=30	
	До лечения	Через 2 нед после лечения
Боль	49,65±4,91	24,87±2,67**
Скованность	52,4±3,49	33,47±3,11**
Функциональные нарушения	43,52±4,78	28,95±3,53*

Примечание. * – p<0,05, ** – p<0,001.

Динамика иммунологических показателей и мочевой кислоты у пациентов с ОА при лечении нимесулидом

Показатель	До лечения	Через 2 нед после лечения
Мочевая кислота, мкмоль/л	375,33±24,6	321,57±19,6
NO, мкмоль/л	5,33±0,72	3,19±0,34*
TNF-α, пг/мл	45,6±14,08	16,3±1,6*
TGF-β, пг/мл	25,28±4,75	32±4,72
IGF-1, нг/мл	24,88±5,06	26,36±5,3
Апоптоз (индекс индукции), у.о.	0,805±0,063	0,774±0,058
СРБ, мг/л	11,9±3,33	4,23±0,95*

Примечание. * – p<0,05.

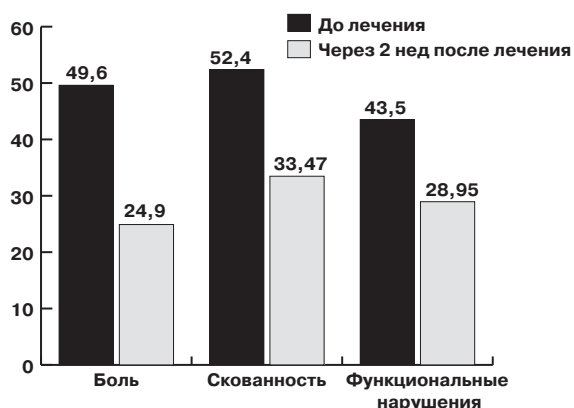


Рис. 4. Динамика показателей по WOMAC до и после применения препарата Нимесил

При анализе результатов исследования не отмечено достоверных различий в динамике показателей липидного, углеводного и пуринового обменов.

При применении нимесулида у больных с ОА во время тщательного обследования гастроинтестинальных и сердечно-сосудистых осложнений не было выявлено.

Выводы

Нимесулид оказал быстрый клинический эффект при его применении в течение 2 нед, что проявилось в уменьшении болевого синдрома, скованности и улучшении функциональной активности.

Была установлена безопасность нимесулида в отношении гастроинтестинальных осложнений, в частности язвообразования.

Применение нимесулида у больных с гонартрозом привело к снижению провоспалительных факторов, в частности СРБ и TNF-α.

Особого внимания заслуживает тот факт, что при применении нимесулида происходит снижение уровня NO, что может оказывать благоприятное влияние как на уменьшение воспалительного процесса, так и на замедление прогрессирования деструкции хрящевой ткани.

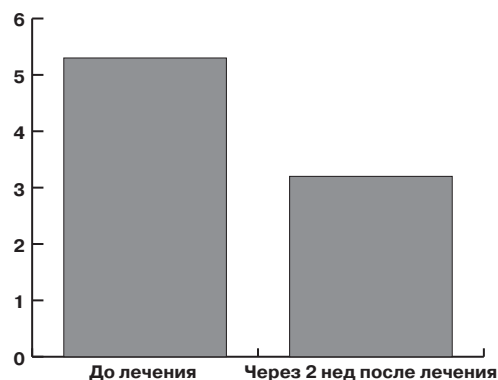


Рис. 5. Динамика показателя NO

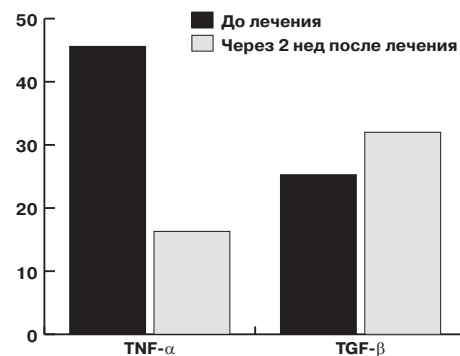


Рис. 6. Влияние нимесулида на уровни TNF-α и TGF-β

При применении нимесулида была отмечена тенденция к повышению уровня TGF-β, который обладает анаболическим эффектом, что, возможно, связано с его хондропротекторным эффектом.

Учитывая изложенное выше, можно считать, что нимесулид при его применении в течение 2 нед является препаратом выбора для лечения остеоартроза до наступления эффекта структурно-модифицирующих препаратов.

**Дослідження ефективності німесуліду та його вплив на окремі патогенетичні фактори у хворих на остеоартроз в практиці сімейного лікаря
Н.М. Шуба, Т.Д. Воронова, А.В. Пилипенко**

**Study of nimesulide efficacy and its influence on the separate pathogenetic factors in patients suffered from osteoarthritis in the practice of family doctor
N.M. Shuba, T.D. Voronova, A.V. Pilipenko**

В останні роки досягнуто значних успіхів у вивченні нових препаратів при лікуванні остеоартрозу, тим не менш, актуальним залишається питання: як швидко зняти больовий синдром і запальний процес в суглобах, не викликаючи хондротоксичного ефекту. Крім препаратів, що пригнічують ЦОГ-2, стоїть завдання дослідити препарати, що блокують NO і пригнічують перекисне окиснення ліпідів і в той же час мають хондропротекторний ефект і відмінний профіль безпеки. Враховуючи не ЦОГ-залежні ефекти німесулід, а саме: блокування 5-ЛОГ та опосередковані нею ефекти; блокування активності iNO – синтетази і, відповідно, утворення NO і пероксинітриту (ONOO-), а також супероксидних радикалів, які є ключовими медіаторами в процесі руйнування хряща і розвитку запального процесу, німесулід можна вважати препаратом вибору при ОА.

Ключові слова: остеоартроз, німесулід, оксид азоту, протизапальний ефект.

During recent years, a great success in the study of new medicines for treatment of osteoarthritis has been achieved; however, the following question remains actual: how to remove pain syndrome and inflammatory process in the joints quickly and without causing chondrotoxic effect. Besides the medicines which inhibit COX-2, there is a task to study the medicines which block NO and suppress lipid peroxidation, and at the same time which have chondroprotective effect and excellent safety profile. Considering not COX-dependent effects of nimesulide, namely: blocking of 5-LOX and its mediated effects; blocking of iNO – synthetase activity and thus formation of nitric oxide (NO) and peroxynitrite (ONOO-), and superoxide radicals, which are key mediators in the process of chondrolysis and for development of inflammatory process, nimesulide can be considered a drug of choice for OA.

Key words: osteoarthritis, nimesulide, nitric oxide, anti-inflammatory effect.

Сведения об авторах

Шуба Неонила Михайловна – кафедра терапії і ревматології Національної медичної академії післядипломного образования ім. П.Л. Шупика, 04112, г. Київ, ул. Дорогожицька, 9

Воронова Татьяна Дмитриевна – кафедра терапії і ревматології Національної медичної академії післядипломного образования ім. П.Л. Шупика, Клиническая городская больница № 7, 03179, г. Київ, ул. Котельникова, 95

Пилипенко Анастасия Владимировна – кафедра терапії і ревматології Національної медичної академії післядипломного образования ім. П.Л. Шупика, 04112, г. Київ, ул. Дорогожицька, 9; тел.: (050) 666-26-13

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Тарасенко Т.М., Крилова А.С. Нові аспекти патогенезу остеоартрозу та шляхи корекції // Укр. ревматолог. журн. – 2012. – № 47 (1). – С. 51–73.
2. Lane N.E., Brandt K., Hawker G. и соавт. OARSI-FDA initiative: defining the disease state of Osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2011; 19 (5): 478–482.
3. McAlindony T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. и соавт. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee Osteoarthritis // Osteoarthritis and Cartilage. 2014, 22: 363–388.
4. Andrew P.J., Mayer B. Enzymatic function of nitric oxide synthases. Cardiovasc. Res. 1999; 43: 521–531.
5. Winn R.K., Harlan J.M. The role of endothelial cell apoptosis in inflammatory and immune diseases. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2005; 3: 1815–1824.
6. Малышев И.Ю. Введение в биохимию оксида азота. Роль оксида азота в регуляции основных систем организма. Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1997; 1: 49–55.
7. Манухина Е.Б., Дауни Х.Ф., Маллет Р.Т., Малышев И.Ю. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота. Вестник Росс. АМН. 2007; 2: 25–33.
8. Alison B. Nitric oxide regulation of free radical and enzymemediated lipid and lipoprotein oxidation. Atherosclerosis, Thrombosis and Vase. Biol. 2000; 20: 7: 1707–1715.
9. Scher J.U., Pillinger M.H., Abramson S.B. Nitric oxide synthases and osteoarthritis // Curr. Rheumatol. Rep. – 2007. – Vol. 9, N 1. – P. 9–15
10. Martel-Pelletier J, Pelletier J-P. Inflammatory factors involved in osteoarthritis. In: Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum. IOS Press 2007; 3–13.

Статья поступила в редакцию 24.03.2015