

# Купирование хронического болевого синдрома у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата

Р.В. Сулик

Сулик Роман Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и рефлексотерапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев

## Введение

Неспецифическая боль при заболеваниях опорно-двигательного аппарата (ОДА) — одна из частых причин обращения пациентов за медицинской помощью и назначения медикаментозной терапии в современном мире. От боли, связанной с поражением ОДА, страдают 20–45% населения земного шара, чаще женщины и лица старших возрастных групп (Чичасова Н.В., 2011). Хроническая боль является важной причиной потери трудоспособности и социальной активности пациентов, с ней связаны такие патологические состояния, как депрессия, нарушения сна, развитие и дестабилизация сердечно-сосудистых заболеваний.

В структуре патологии ОДА в зависимости от основного патогенетического механизма выделяют воспалительные поражения суставов и периартикулярных тканей (артрит, теносиновит, миозит), дегенеративные поражения суставов как синовиального типа, так и межпозвоночных (остеоартроз, остеохондроз), травматические поражения (посттравматический артрит, растяжения и разрывы связок и др.).

По данным Международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain — IASP), остеоартроз — наиболее распространенное заболевание суставов и ведущая причина инвалидности у лиц пожилого возраста. Симптоматический гонартроз, отмечающийся у ≈37% людей в возрасте ≥60 лет, является основным симптомом, побуждающим пациентов обращаться за медицинской помощью (IASP, 2009).

Длительное лечение таких больных является тяжелой ношей для государства и общества в целом.

## Заболевания ОДА и коморбидная патология

В последние годы появляются все новые свидетельства частой выявляемости сопутствующей патологии у пациентов с заболеваниями ОДА, в первую очередь у больных остеоартрозом. Так, при обследовании >9 тыс. жителей Сербии, применявших нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) по назначению врачей общей практики, различная сопутствующая патология (артериальная гипер-

тензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, болезни почек и печени) выявлена у >60% (Чичасова Н.В., 2011).

По данным анализа частоты коморбидных состояний у 15 тыс. жителей США в возрасте ≥65 лет, страдающих остеоартрозом, наличие артериальной гипертензии отмечено у 80,0%, сахарного диабета — у 31,3%, сердечной недостаточности — у 38,0%, ишемической болезни сердца — у 16,9%, цереброваскулярных нарушений — у 17,3%.

В исследовании случай — контроль с участием жителей Великобритании — 11 375 лиц в возрасте ≥50 лет, страдающих остеоартрозом, и 11 780 сопоставимых по полу и возрасту участников без данного заболевания — у первых установлена высокая частота коморбидной патологии как ОДА (артропатия, растяжение связок конечностей, заболевания суставов и сухожилий), так и других систем (гастрит, флебит, диафрагмальная грыжа, ишемическая болезнь сердца, дивертикулит) (Kadam U.T. et al., 2004).

У участников исследования AMICA (n=29 132), страдающих остеоартрозом, наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (52%), остеопороз (21%), сахарный диабет 2-го типа (15%), хроническая обструктивная болезнь легких (12%), инфаркт миокарда и/или стенокардия (6%) и язва желудка и двенадцатиперстной кишки (5%). Коморбидная патология диагностирована преимущественно у лиц пожилого возраста и, кроме случаев артериальной гипертензии, была тесно связана с большей интенсивностью боли, ухудшением функции суставов и снижением в связи с этим качества жизни (Caporali R. et al., 2005).

Установлено, что хроническая боль, даже не связанная с прогрессированием соматического заболевания, может являться дополнительным фактором, косвенно угрожающим жизни пациентов старших возрастных групп с коморбидной патологией сердечно-сосудистой системы. Так, К. Zhu и соавторы (2007) в течение 5 лет наблюдали 1484 женщины в возрасте >70 лет, страдавших от боли в нижней части спины, из которых 21,7% на исходном и 26,9% — на конечном этапах наблю-

дения испытывали ежедневную боль ≥1 раз в сутки. В этой подгруппе относительный риск смерти от кардиоваскулярной патологии составил 2,13 (95% доверительный интервал 1,35–3,34).

## Подходы к терапии

Хронический характер боли при большинстве дегенеративно-воспалительных заболеваний ОДА требует постоянного адекватного купирования болевого синдрома.

По данным систематических обзоров литературы, снижению выраженности боли, и в отдельных случаях — улучшению локомоторной функции (в частности при остеоартрозе) способствуют методы фармакотерапии (применение опиоидных анальгетиков, парацетамола, НПВП, ингибиторов интерлейкина-1); местное лечение (обычно включает внутрисуставное введение глюкокортикоидов или препаратов гиалуроновой кислоты); эндопротезирование сустава (показано при умеренной/выраженной боли, купирования которой не удается достичь с помощью нехирургических подходов, в случаях, когда боль и функциональные ограничения приводят к снижению качества жизни, а также при наличии рентгенологических признаков повреждения сустава); физические упражнения (как направленные на укрепление элементов ОДА, так и аэробные); чрескожная электрическая стимуляция нервов (transcutaneous electrical nerve stimulation — TENS), криотерапия, низкоуровневая лазерная терапия; когнитивно-поведенческая терапия (IASP, 2009).

Поскольку спонтанные ремиссии при многих заболеваниях ОДА, сопровождающихся болевым синдромом, практически отсутствуют, противовоспалительную терапию следует проводить длительно, в течение месяцев и лет. Критериями эффективности симптоматической терапии являются быстрое купирование боли и снижение выраженности воспаления при благоприятном профиле безопасности принимаемых препаратов.

## Место НПВП в купировании хронической боли

НПВП, большинство из которых — безрецептурные лекарственные средства, являются препаратом первой линии для купирования боли, возникающей вслед-

стве тканевого повреждения и воспаления, и основным методом лечения большинства заболеваний ОДА. Назначаемые, как правило, в таблетированной или капсулированной форме, они нашли широкое применение в клинической практике всего мира. Более 30 млн людей принимают НПВП ежедневно, из которых 40% — лица в возрасте >60 лет. Высокая популярность НПВП объясняется их противовоспалительным, отчетливым анальгезирующим и жаропонижающим эффектами, благодаря которым достигается уменьшение выраженности симптомов, характерных для большого количества патологий.

В течение последних десятилетий арсенал данного класса препаратов пополнился значительным количеством новых наименований: в настоящее время их насчитывают >100. Приоритет отдают тем из них, которые наряду с высокой эффективностью обладают хорошей переносимостью (Страчунский Л.С. и соавт., 2008).

Безусловно, применение НПВП не является исчерпывающим подходом к фармакотерапии боли. Будучи симптоматическими лекарственными средствами, препараты данной группы во многих случаях не влияют на фундаментальные патогенетические механизмы, лежащие в основе формирования боли и воспаления. Однако установлено, что при некоторых патологических состояниях ОДА (прежде всего, воспалительных заболеваниях околосуставных мягких тканей ревматической природы — плечелопаточный периартрит, тендинит, бурсит и др.) применение НПВП имеет характер патогенетической терапии. При этом их активное применение в монотерапии достаточно часто позволяет достичь полного купирования клинической симптоматики. Классическим примером применения НПВП как патогенетического средства является лечение пациентов с острым подагрическим артритом, при котором их назначение в высоких противовоспалительных дозах рассматривают как наиболее рациональный терапевтический подход.

Применение большинства НПВП во врачебной практике ограничено такими факторами, как возраст пациента >65 лет, наличие в анамнезе патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или другой сопутствующей патологии, необходимость приема в высоких дозах, применения нескольких препаратов одновременно или сопутствующего лечения другими лекарственными средствами, а также длительность терапии.

Применение большинства НПВП сопровождается побочными эффектами со стороны ЖКТ (диспепсия, образование эрозии, язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки), почек (уменьшение экскреции натрия, негативное влияние при длительном применении на интерстиций почек), может оказывать влияние на микроциркуляцию и агрегацию тромбоцитов, провоцировать бронхоспазм.

**Механизм действия НПВП**

Препараты группы НПВП являются ингибиторами активности фермента ци-

клоксогеназы (ЦОГ), ответственного за выработку простагландинов и тромбоксана из арахидоновой кислоты (рис. 1), различаясь по степени селективности в отношении двух его изоформ (табл. 1).

Как известно, ЦОГ-1 экспрессируется в большинстве клеток и регулирует продукцию простагландинов, участвующих в обеспечении нормальной функциональной активности клеток. Экспрессия ЦОГ-2, в норме отсутствующего в большинстве тканей, существенно повышается при воспалении, преимущественно под влиянием провоспалительных цитокинов.

На Международном консенсусе по изучению ингибирования ЦОГ-2 (International Consensus Meeting on the Mode of Action of COX-2 Inhibition — ICMMAC) установлено, что благоприятные терапевтические эффекты НПВП связаны с их способностью ингибировать ЦОГ-2, наиболее же часто отмечающиеся побочные эффекты (поражение ЖКТ, почек, нарушение агрегации тромбоцитов) — с подавлением активности ЦОГ-1 (Brooks P. et al., 1999).

При острых вертеброгенных синдромах или реактивном артрите у лиц молодого возраста без сопутствующей патологии выбор НПВП не представляет особых трудностей и может включать препараты как с умеренной, так и высокой селективностью по отношению к ЦОГ. В то же время вопрос рационального выбора НПВП у лиц старших возрастных групп с наличием хронических дегенеративно-дистрофических поражений ОДА, с учетом сопутствующей патологии и необходимости длительного эффективного купирования болевого синдрома является неоднозначным.

**Выбор НПВП: минимизация риска осложнений**

**Влияние НПВП на ЖКТ**

Существуют сведения о том, что частота побочных реакций со стороны ЖКТ (язва слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечения) на фоне приема НПВП выше у больных с поражением ОДА, чем при других причинах хронической боли. С целью профилактики развития серьезных осложнений при при-



еме НПВП, в частности желудочно-кишечного кровотечения, врачу следует обращать внимание на наличие у пациента основных факторов риска (табл. 2).

Летальные случаи в результате НПВП-связанных осложнений со стороны ЖКТ занимают 15-ю по частоте причину смерти в США (Johnson D.A., 2005). Поражения верхних отделов ЖКТ, симптоматическая или осложненная язва желудка и двенадцатиперстной кишки возникает в целом у 1 из 20 человек, принимающих НПВП, а среди лиц пожилого возраста — у 1 из 7 (Bombardier C. et al., 2000). В меньшей степени НПВП влияют на ЖКТ для парентерального и ректального применения, в значительно меньшей — для местного применения.

По данным Department of Veterans Affairs, у 43,0% ветеранов, применявших НПВП, присутствовал высокий риск поражения верхних отделов ЖКТ, среди них пациенты в возрасте ≥65 лет составили подгруппу с наибольшим риском — 87,1% (Abraham N.S. et al., 2005).

Большому количеству больных, нуждающихся в применении АСК в кардиопротекторной дозе и, в том числе, предъявляющих жалобы на хроническую боль, назначают неселективные или ЦОГ-2-высокоселективные НПВП (в частности коксибы). Однако Е.Р. Сох и соавторы (2004) подвергли сомнению целесообразность длительного применения последних, сообщив о том, что

**Таблица 1 Классификация НПВП по степени селективности в отношении ЦОГ**

Степень селективности	Препарат
Выраженная по отношению к ЦОГ-1	Ацетилсалициловая кислота (АСК), индометацин, кетопрофен, пироксикам, сулиндак
Умеренная по отношению к ЦОГ-1	Диклофенак, ибупрофен, напроксен
Одинаковое ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Лорноксикам
Умеренная по отношению к ЦОГ-2	Этодолак, мелоксикам, нимесулид, набуметон
Выраженная по отношению к ЦОГ-2	Целекоксиб, рофекоксиб

**Таблица 2 Факторы риска развития желудочно-кишечного кровотечения при приеме НПВП**

Индивидуальные факторы риска	Возраст >60 лет Язва желудка и двенадцатиперстной кишки или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе Наличие инфекции <i>Helicobacter pylori</i>
Факторы риска, связанные с применением препарата	Применение небезопасных препаратов Применение НПВП в высоких дозах Одновременное применение антикоагулянтов Одновременное применение кортикостероидов
Возможные факторы риска	Длительное применение НПВП Принадлежность к женскому полу Наличие сердечно-сосудистой патологии Наличие в анамнезе ревматоидного артрита Табакокурение, злоупотребление алкоголем



>50% лиц, их принимавших, получали одновременно АСК. Коксибы относят к более безопасным препаратам в отношении риска развития осложнений со стороны ЖКТ, по сравнению с традиционными НПВП, однако клиницисты часто недооценивают возможность потери этого преимущества при их сочетанном применении с АСК (Bhatt D.L. et al., 2008). Так, многочисленные эндоскопические исследования указывают на то, что одновременное применение коксибов и АСК обладает желудочно-кишечной токсичностью, повышая риск эндоскопически подтвержденного формирования язвы, как и при приеме неселективных НПВП (Singh G., Triadafilopoulos G., 1999; Lanos A. et al., 2000).

По данным систематического обзора терапевтической эффективности различных представителей НПВП (этодолак, мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб, вальдекоксиб и лумиракоксиб), ЦОГ-2-селективные представители оказались столь же эффективны, как и неселективные, продемонстрировав при этом значительно меньшее количество побочных эффектов со стороны верхних отделов ЖКТ и случаев инфаркта миокарда. Лишь в одном из исследований применение комбинаций ЦОГ-2-селективного (целекоксиб) или неселективного НПВП (диклофенак) с гастропротектором омепразолом у пациентов с артритом, недавно перенесших желудочно-кишечное кровотечение, не показало никаких существенных различий в частоте клинических событий со стороны ЖКТ (Chen Y.F. et al., 2008).

В настоящее время полагают, что при наличии изолированного риска осложнений со стороны ЖКТ эффективны препараты как с умеренной, так и с высокой селективностью, выбор же НПВП у пациентов с сопутствующей патологией ЖКТ и риском сердечно-сосудистых осложнений должен склоняться в сторону препаратов с умеренной селективностью по отношению к ЦОГ-2 (например мелоксикам, этодолак) (Scheiman J.M., Fendrick A.M., 2007).

Последние выгодно выделяются в данном аспекте. В отличие от высокоселективных ингибиторов фермента, они не полностью подавляют ЦОГ-2-зависимый синтез простаглицлинов эндотелием сосудов, показывают достаточный противовоспалительный и анальгезирующий эффект и, что немаловажно, не оказывают одновременной полной блокады ЦОГ-1 и ЦОГ-2 при применении в комбинации с АСК. Вместе с тем, умеренно селективные ингибиторы ЦОГ-2 одинаково безопасны по сравнению с высокоселективными при изолированном риске развития осложнений со стороны ЖКТ и имеют преимущество перед последними при наличии у пациента факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

По результатам многочисленных долгосрочных рандомизированных контролируемых исследований, у больных ревматоидным артритом, остеоартрозом и анкилозирующим спондилитом умеренно селективный ингибитор ЦОГ-2 мелоксикам обладал сходной эффективностью и более

высокой безопасностью по сравнению с традиционными НПВП (Engelhardt G. et al., 1995; Huskisson E.C. et al., 1996; Wojtulewski J.A. et al., 1996; Hawkey C. et al., 1998), а в исследовании Improve (Gagnier P. et al., 2001) с участием >1300 пациентов с деформирующим остеоартрозом, которые на протяжении 6 мес принимали различные препараты класса НПВП, на фоне его применения достигнут наибольший терапевтический эффект при наименьшем количестве осложнений со стороны других органов и систем (рис. 2).

#### Влияние НПВП на сердечно-сосудистую систему

В настоящее время широко обсуждается вопрос безопасности применения различных НПВП при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Известно, что сосудистый гемостаз определяется балансом между тромбосаном  $A_2$  (который синтезируется в тромбоцитах при участии ЦОГ-1 и усиливает их агрегацию) и простаглицлином (синтезируется в эндотелии сосудов при участии ЦОГ-2, расширяет сосуды и снижает агрегацию тромбоцитов). При селективной блокаде ЦОГ-2 количество тромбосана увеличивается, что может приводить к повышению риска тромбообразования. Существуют различные точки зрения относительно безопасности клинического применения селективных ЦОГ-2-ингибиторов. Так, в исследовании APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx) отмечено повышение риска тромбозомболических осложнений при применении рофекоксиба спустя 18 мес ежедневного приема препарата (Bresalier R.S. et al., 2005). В исследовании VIGOR продемонстрирована более высокая частота случаев инфаркта миокарда у пациентов, получавших рофекоксиб по сравнению с напроксеном (Bombardier C. et al., 2000).

В отношении кардиотоксичности различных НПВП на сегодняшний день получены неоднозначные данные, что обусловлено различными выводами экспертов Управления по контролю за качеством продуктов и лекарств США (Food and Drug Administration — FDA) и Комитета по лекарственным препаратам для применения у человека (Committee for Medicinal Prod-

ucts for Human Use — CHMP). Согласно выводам FDA, применение селективных и неселективных ингибиторов ЦОГ-2 не имеет достоверной разницы в отрицательном влиянии на сердечно-сосудистую систему. По мнению экспертов CHMP, применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 сопровождается несколько большим риском тромбообразования и поражения сердечно-сосудистой системы по сравнению с традиционными НПВП.

С учетом противопоказаний и мер предосторожности селективные ингибиторы ЦОГ-2 не рекомендуют применять у пациентов с установленной ишемической болезнью сердца и/или цереброваскулярными заболеваниями (перенесенный инсульт), а также с заболеваниями периферических артерий. Врачам следует соблюдать осторожность при их назначении пациентам с артериальной гипертензией, гиперлипидемией, сахарным диабетом, курительщицам. Учитывая связь между степенью кардиоваскулярного риска и продолжительностью курса лечения, рекомендуется применять препараты группы НПВП в низкой эффективной дозе и как можно более короткими курсами.

Как отмечено в официальном заявлении Американской ассоциации сердца (American Heart Association — АНА) (2007), НПВП (за исключением АСК) повышают риск развития инфаркта миокарда и инсульта. Отмечено, что при лечении хронического болевого синдрома у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или повышенным риском их развития к применению селективных ингибиторов ЦОГ-2 следует обращаться в последнюю очередь. Традиционные НПВП (диклофенак, ибупрофен), возможно, также повышают относительный риск сердечно-сосудистых событий.

Стратегии применения НПВП в зависимости от риска развития осложнений представлены в табл. 3.

#### Влияние НПВП на почки

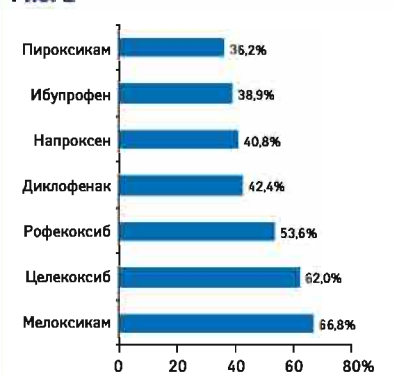
К факторам риска развития острого поражения почек при применении НПВП относят: возраст >65 лет, цирроз печени, наличие патологии почек в анамнезе, уменьшение объема циркулирующей крови, длительное применение НПВП, сопутствующий прием диуретиков.

Выявлено два основных механизма негативного влияния НПВП на почки:

1. Блокада синтеза простаглицлина  $E_2$  и простаглицлина в почках. НПВП вызывают сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока, что ведет к развитию ишемических изменений в почках, снижению клубочковой фильтрации и объема диуреза. В результате возможны нарушения водно-электролитного обмена (задержка жидкости в организме, отеки, гипернатриемия, гиперкалиемия, повышение уровня креатинина в плазме крови, повышение артериального давления). Наиболее выраженным влиянием на почечный кровоток обладают индометацин и фенилбутазон.

2. НПВП могут оказывать прямое влияние на паренхиму почек, вызывая интерстициальный нефрит (анальгетическая

Рис. 2



Доля пациентов с деформирующим остеоартрозом, показавших положительный эффект от лечения НПВП в течение 6 мес

**Таблица 3** Стратегия применения НПВП с учетом риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и ЖКТ

Риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, %/г	Риск серьезных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, %/г		
	Низкий (<0,2)	Умеренный (0,2–0,5)	Высокий (>0,5)
Низкий (<1)	НПВП	Ингибиторы ЦОГ-2	Ингибиторы ЦОГ-2 + ингибиторы протонной помпы
Умеренный (1–3)	НПВП или ингибиторы ЦОГ-2 умеренной селективности + АСК в низких дозах	Ингибиторы ЦОГ-2 умеренной селективности + АСК в низких дозах + ингибиторы протонной помпы	Ингибиторы ЦОГ-2 умеренной селективности + АСК в низких дозах + ингибиторы протонной помпы
Высокий (>3)	НПВП или ингибиторы ЦОГ-2 умеренной селективности + АСК в низких дозах	Ингибиторы ЦОГ-2 умеренной селективности + АСК в низких дозах + ингибиторы протонной помпы	Ингибиторы ЦОГ-2 умеренной селективности + АСК в низких дозах + ингибиторы протонной помпы

нефропатия). Возможно значительное поражение почек вплоть до развития тяжелой почечной недостаточности. Описаны случаи острой почечной недостаточности при применении НПВП как следствие острого аллергического интерстициального нефрита. При наблюдении 183 446 случаев острой почечной недостаточности у пациентов в возрасте >65 лет, принимавших НПВП, установлен низкий риск развития данного осложнения при применении диклофенака, мелоксикама, вальдекоксиба и напроксена. При приеме рофекоксиба, индометацина и ибупрофена риск развития острой почечной недостаточности повышался (Winkelmayr W.C. et al., 2008).

**Влияние НПВП на печень**

Гепатотоксичность НПВП — явление относительно редкое, отмечаемое в 1–24 случаев на 100 тыс. пролеченных. Тем не менее, значительная часть случаев НПВП-индуцированной гепатотоксичности относится к тяжелым, требующим трансплантации органа. Клиническое поражение печени вследствие применения НПВП может проявляться острым гепатитом, хроническим активным гепатитом и фульминантной печеночной недостаточностью. Прогностически неблагоприятным признаком является желтуха, при появлении которой летальность больных составляет 26%. Побочные эффекты со стороны печени чаще развиваются при применении диклофенака, нимесулида и рофекоксиба, в то время как мелоксикам и целекоксиб проявили себя как наиболее безопасные в данном отношении препараты. В 1995 г. FDA представлены данные 180 случаев тяжелых гепатотоксических реакций, связанных с приемом диклофенака (Banks A.T. et al., 1995).

Нимесулид, применение которого не одобрено FDA, по мнению экспертов, обуславливает наиболее высокий риск развития острой печеночной недостаточности и возникновения необходимости трансплантации печени по сравнению с другими НПВП (напроксеном, ибупрофеном, кетопрофеном, мелоксикамом, диклофенаком и коксибами). Его не следует назначать одновременно с другими препаратами, повышающими риск развития печеночной недостаточности, а также пациентам, злоупотребляющим алкоголем или при нали-

чии случаев развития печеночной недостаточности в анамнезе (Сингх Г., 2012). С момента разрешения к применению препаратов нимесулида (1995) поступило 53 сообщения о побочных реакциях со стороны печени, связанных с их приемом (среди них — 9 случаев печеночной недостаточности, 6 — из Национального центра трансплантации печени, 3 из которых закончились летально). Гепатотоксичность при применении нимесулида развивается в 5–6 раз чаще, чем при приеме диклофенака, обладающего прогнозируемым дозозависимым действием (побочные явления, связанные с его приемом, можно контролировать путем мониторинга уровня печеночных трансаминаз). Следует помнить, что гепатотоксичность возможна в любой период НПВП-терапии, однако чаще она проявляется в первые 6–24 нед лечения. В связи с этим необходимо контролировать уровень печеночных трансаминаз перед началом, через 1 нед и 1 мес (или ежемесячно) НПВП-терапии.

**Влияние НПВП на хрящевую ткань**

На сегодняшний день не проведено рандомизированных контролируемых испытаний, в которых бы изучали влияние НПВП на хрящевую ткань. Однако в литературе имеются данные отдельных авторов, изучавших эту проблему. Хотя НПВП, безусловно, облегчают боль в суставах и улучшают их подвижность у пациентов с артритом, их применение может негативно влиять на состояние связочного аппарата, поскольку эфферентное купирование боли может привести к чрезмерной нагрузке на пораженные связки. Как показано в исследованиях *ex vivo* и *in vivo*, некоторые НПВП (индометацин, напроксен, пироксикам, парацетамол) подавляют синтез протеогликанов, другие (диклофенак, нимесулид, ибупрофен) — нет (Blot L. et al., 2000; Цветкова Е.С. и соавт., 2004). Различия во влиянии НПВП на хрящевой метаболизм важно учитывать в клинической практике, поскольку любые лекарственные средства, подавляющие синтез протеогликанов, снижают способность хондроцитов к восстановлению поврежденного внеклеточного матрикса и могут ускорить развитие нарушений в хрящевой ткани.

Несмотря на определенную фрагментарность знаний относительно возможности влияния НПВП на метаболизм суставно-

го хряща, в последнее время в литературе появляется все большее количество публикаций, в которых отмечено положительное влияние мелоксикама и ацеклофенака на хрящевую ткань (Zeidler H. et al., 2002; Цветкова Е.С. и соавт., 2004).

**Выводы**

1. Врач при назначении НПВП в каждом отдельном случае должен учитывать все возможные факторы риска осложнений со стороны внутренних органов, в первую очередь, ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, а также возможное токсическое влияние на почки и печень.

2. Развитие НПВП на сегодня пережило эру наращивания селективности к ЦОГ-2 как беспрепятственного вектора эволюции данного класса препаратов и нацелено на поиск баланса между эффективностью клинического эффекта и минимизацией нежелательных побочных явлений.

**Список использованной литературы**

Сингх Г. (2012) Лечение болевого синдрома у пациентов с ревматическими заболеваниями: как выбрать препарат из группы НПВП? Здоров'я України, 7(284): 16–17.

Странунский Л.С., Козлов С.Н., Кулес В.Г., Петров В.И. (2008) Нестероидные противовоспалительные средства (методическое пособие). Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, 54 с.

Цветкова Е.С., Панасюк Е.Ю., Иониченко Н.Г., Рубцов О.В. (2004) Фармакотерапия ревматических болезней. Перспективы применения ингибиторов циклооксигеназы-2 при остеоартрозе. Consilium medicum, 6(2) (<http://www.consilium-medicum.com/medicum/article/12605>).

Чичасова Н.В. (2011) Мелоксикам в лечении хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата. Леч. врач, 4: 26–32.

Abraham N.S., El-Serag H.B., Johnson M.L. et al. (2005) National adherence to evidence-based guidelines for the prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Gastroenterology, 129(4): 1171–1178.

Banks A.T., Zimmerman H.J., Ishak K.G., Harter J.G. (1995) Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions. Hepatology, 22(3): 820–827.

Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al.; American College of Cardiology Foundation; American College of Gastroenterology; American Heart Association (2008) ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. Am. J. Gastroenterol., 103(11): 2890–2907.

Blot L., Marcellis A., Devogelaer J.P., Manicourt D.H. (2000) Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. Br. J. Pharmacol., 131(7): 1413–1421.

Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al.; VIGOR Study Group (2000) Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. N. Engl. J. Med., 343(21): 1520–1528.

Bresalier R.S., Sandler R.S., Quan H. et al.; Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVE) Trial Investigators (2005) Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N. Engl. J. Med., 352(11): 1092–1102.

Brooks P., Emery P., Evans J.F. et al. (1999) Interpreting the clinical significance of the differential

inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology (Oxford)*, 38(8): 779–788.

**Caporali R., Cimmino M.A., Sarzi-Puttini P. et al.** (2005) Comorbid conditions in the AMICA study patients: effects on the quality of life and drug prescriptions by general practitioners and specialists. *Semin. Arthritis Rheum.*, 35(1 Suppl. 1): 31–37.

**Chen Y.F., Jobanputra P., Barton P. et al.** (2008) Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.*, 12(11): 1–278.

**Cox E.R., Frisse M., Behm A., Fairman K.A.** (2004) Over-the-counter pain reliever and aspirin use within a sample of long-term cyclooxygenase 2 users. *Arch. Intern. Med.*, 164(11): 1243–1246.

**Engelhardt G., Homma D., Schlegel K. et al.** (1995) Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. *Inflamm. Res.*, 44(10): 423–433.

**Gagnier P., Singh G., Reed J.I. et al.** (2001) The effect of meloxicam versus usual care NSAIDs for the treatment of osteoarthritis in a usual care setting: the results of the IMPROVE trial. *Annual European Congress of Rheumatology*, June 13–16, Prague, Czech Republic, abstract SAT0087.

**Hawkey C., Kahan A., Steinbrück K. et al.** (1998) Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br. J. Rheumatol.*, 37(9): 937–945.

**Huskisson E.C., Ghoslan R., Kurthen R. et al.** (1996) A long-term study to evaluate the safety and efficacy of meloxicam therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 35 Suppl. 1: 29–34.

**Huskisson E.C., Ghoslan R., Kurthen R. et al.** (1996) A long-term study to evaluate the safety and efficacy of meloxicam therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 35 Suppl. 1: 29–34.

**IASP** (2009) Osteoarthritis-Related Pain (<http://www.iasp-pain.org/AM/AMTemplate.cfm?Section=Home&CONTENTID=9290&TEMPLATE=/CM/ContentDisplay.cfm&SECTION=Home>).

**Fitzgerald G.A.** (2004) Coxibs and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 351(17): 1709–1711.

**Johnson D.A.** (2005) Upper GI risks of NSAIDs and antiplatelet agents: key issues for the cardiologist. *Rev. Cardiovasc. Med.*, 6 Suppl. 4: S15–S22.

**Kadam U.T., Jordan K., Croft P.R.** (2004) Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales. *Ann. Rheum. Dis.*, 63(4): 408–414.

**Lanas A., Bajador E., Serrano P. et al.** (2000) Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N. Engl. J. Med.*, 343(12): 834–839.

**Scheiman J.M., Fendrick A.M.** (2007) Summing the risk of NSAID therapy. *Lancet*, 369(9573): 1580–1581.

**Singh G., Triadafilopoulos G.** (1999) Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J. Rheumatol. Suppl.*, 56: 18–24.

**Winkelmayer W.C., Waikar S.S., Mogun H., Solomon D.H.** (2008) Nonselective and cyclooxygenase-2-selective NSAIDs and acute kidney injury. *Am. J. Med.*, 121(12): 1092–1098.

**Wojtulewski J.A., Schattenkirchner M., Barceló P. et al.** (1996) A six-month double-blind trial to compare the efficacy and safety of meloxicam 7.5 mg daily and naproxen 750 mg daily in patients with rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 35 Suppl. 1: 22–28.

**Zeidler H., Kaltwasser J.P., Leonard J.P. et al.** (2002) Prescription and tolerability of meloxicam in day-to-day practice: postmarketing observational cohort study of 13,307 patients in Germany. *J. Clin. Rheumatol.*, 8(6): 305–315.

**Zhu K., Devine A., Dick I.M., Prince R.L.** (2007) Association of back pain frequency with mortality, coronary heart events, mobility, and quality of life in elderly women. *Spine (Phila Pa 1976)*, 32(18): 2012–2018.

## Тестовые вопросы

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

### 1. От боли, связанной с поражением ОДА, чаще страдают:

- женщины
- мужчины
- лица старших возрастных групп
- лица молодого возраста

### 2. Какие патологические состояния связывают с хронической болью?

- депрессия
- нарушения сна
- развитие и дестабилизация сердечно-сосудистых заболеваний
- все ответы верны

### 3. В структуре патологии ОДА в зависимости от основного патогенетического механизма выделяют:

- воспалительные поражения суставов и периартикулярных тканей
- дегенеративные поражения суставов
- травматические поражения
- все ответы верны

### 4. Симптоматический гонартроз:

- отмечается у ≈37% лиц в возрасте ≥60 лет
- отмечается у ≈50% лиц в возрасте ≤60 лет

- является основным симптомом, побуждающим пациентов обращаться за медицинской помощью

### 5. По данным мировых исследований наиболее частыми коморбидными состояниями при остеоартрозе являются:

- артериальная гипертензия
- сахарный диабет
- ишемическая болезнь сердца
- цереброваскулярные нарушения
- патология печени и почек
- все ответы верны

### 6. Необходимость постоянного адекватного купирования хронического болевого синдрома при ОДА вызвана:

- снижением качества жизни
- повышением относительного риска смерти от сердечно-сосудистой патологии
- все ответа верны

### 7. Снижению выраженности боли, и, в отдельных случаях, улучшению локомоторной функции способствуют:

- методы фармакотерапии
- местное лечение
- эндопротезирование сустава
- физические упражнения

- чрескожная электрическая стимуляция нервов
- криотерапия
- низкоуровневая лазерная терапия
- когнитивно-поведенческая терапия
- все вышеперечисленное

### 8. Спонтанные ремиссии при заболеваниях ОДА, сопровождающихся болевым синдромом:

- наблюдаются с периодичностью 1 раз в несколько недель
- наблюдаются с периодичностью 1 раз в несколько месяцев
- практически отсутствуют

### 9. Противовоспалительную терапию при заболеваниях ОДА следует проводить:

- кратковременно, в течение 5–7 дней
- длительно, в течение 1–2 мес
- длительно, в течение месяцев и лет

### 10. Высокая «популярность» НПВП в купировании болевого синдрома при заболеваниях ОДА объясняется следующими эффектами:

- противовоспалительным
- анальгезирующим
- жаропонижающим
- все ответы верны



