

О.Б. Яременко, А.М. Микитенко
Яременко Олег Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних
болезней стоматологического факультета

Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, Киев

Микитенко Анна Михайловна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней
стоматологического факультета Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, Киев

Мультимодальный подход к лечению болевого синдрома при остеоартрозе

Остеоартроз (ОА) — наиболее распространенное заболевание опорно-двигательного аппарата, характеризующееся хроническим воспалением и вовлечением в патологический процесс всех компонентов сустава (Woolf A.D. et al., 2012). По усредненным оценкам, распространенность ОА среди населения большинства развитых стран мира колеблется в пределах 8–12% (Kwok W.Y. et al., 2011; Kraus V.B. et al., 2016). В Украине в 2015 г. заболеваемость ОА составила 431 на 100 тыс. населения, распространенность — 2995 на 100 тыс. (около 3%), состояли на учете у ревматологов около 912 тыс. больных.

Ключевым симптомом ОА является боль. Боль отрицательно влияет на качество жизни, приводит к снижению или потере трудоспособности, связана со значительными затратами для системы здравоохранения. Клинические проявления ОА отмечают лишь у 50% пациентов с рентгенологическими изменениями суставов, в свою очередь, до половины больных с типичной клинической симптоматикой ОА не имеют характерных изменений на рентгенограммах (Loeser R.F.Jr., 2000; Buckwalter J.A., Martin J.A., 2006; Bijlsma J.W. et al., 2011; Hunter D.J. et al., 2013) (рис. 1).

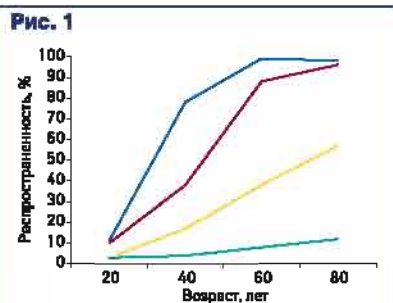
Распространенность ОА стремительно повышается с возрастом: количество людей с клинически манифестным ОА примерно удваивается каждое десятилетие в возрасте 30–60 лет, а среди лиц старческого возраста это заболевание отмечают у каждого второго. Частота рентгенологических симптомов ОА в несколько раз выше во всех возрастных группах, а морфологические изменения хряща коленного сустава отмечают у половины людей 30-летнего

возраста. Эта цифра прогрессивно возрастает и достигает 100% у лиц >60 лет. В данной лекции, как и в реальной практике, речь будет идти о лечении пациентов с только симптоматическим ОА. В отношении бессимптомного, выявленного инструментальными методами, ОА на сегодняшний день целесообразны лишь немедикаментозные методы профилактики его прогрессирования.

У лиц с симптоматическим ОА отмечают несоответствие между выраженностью патологического процесса в пораженном суставе и интенсивностью боли (Bijlsma J.W. et al., 2011). Скудная корреляция между клиническими симптомами и структурными нарушениями суставов, вероятно, обусловлена отсутствием нервных окончаний в хрящевой ткани, в результате чего патологиче-

ские изменения в суставах части пациентов протекают бессимптомно (Bijlsma J.W. et al., 2011). В рекомендациях OARSI Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (US Food and Drug Administration — FDA) относительно магнитно-резонансной оценки структурных изменений при ОА также указывают на слабую связь между прогрессированием потери хряща и увеличением выраженности симптомов (Conaghan P.G. et al., 2011). Таким образом, слабая корреляция между наличием и выраженностью боли, а также структурными изменениями в суставах, отсутствие доказательств положительного влияния фармакотерапевтических воздействий на структурное прогрессирование ОА у бессимптомных пациентов позволяют считать аргументированным рассмотрение боли как главного объекта лечебных воздействий. С другой стороны, скудная корреляция между болью и инструментальными данными при ОА свидетельствует о многокомпонентном происхождении боли, преимущественно «немеханическом» ее генезе.

Боль — первый симптом, побуждающий пациента обратиться к врачу. Чаще боль при ОА носит так называемый механический характер: усиливается при движениях в суставе и уменьшается в покое, однако возможна «стартовая» боль, обусловленная синовитом, и периодическое заклинивание сустава. Важно подчеркнуть, что боль — не только неприятный для пациента симптом и клинический ориентир оценки эффективности лечения, но и фактор, в значительной мере определяющий отдаленные результаты патологического процесса. Согласно данным метаанализа, включившего 79 исследований, из которых 72 —



— Дегенерация коленного хряща при аутопсии
— Рентгенологические признаки ОА хотя бы одного сустава
— Клинические признаки ОА
— Ограничения активности из-за ОА

Распространенность ОА по данным клинического, рентгенологического и морфологического исследования (Loeser R.F., 2000)

Ларфікс

Лорноксикам 8 мг

БІЛЬ ЯК ВІТРОМ ЗДУЛО!

СИЛА ТА ШВИДКІСТЬ

Виробник:
«Нусум Хелтхер ПБС ЛТД»
тел.: 0(44) 493-82-88
www.kasunhealthcare.com

Офіційний дистрибутор:
ТОВ «Гладфарм ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.gladpharm.com

UA/12330/01/02

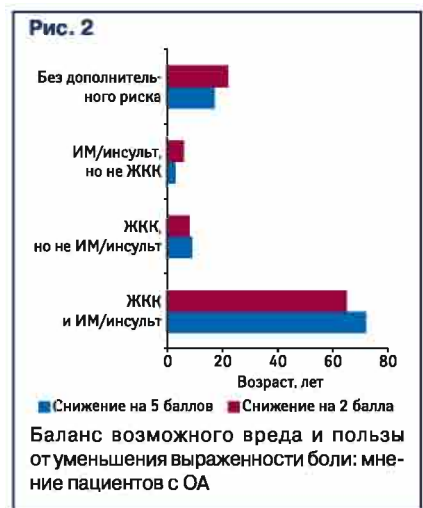
высокого качества, боль при ОА — главный предиктор долговременных исходов, в частности, рентгенологического прогрессирования ОА коленного сустава (Vas-tick A.N. et al., 2015a; b). Результаты мета-анализа свидетельствуют, что достоверную связь с рентгенологической прогрессией ОА коленных суставов имели лишь два фактора риска: исходная интенсивность боли в коленных суставах (относительный риск (ОР) 2,38; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,74–3,27) и наличие узелков Гебердена (ОР 2,66; 95% ДИ 1,46–8,84). По данным наиболее убедительных результатов исследований высокого качества прогностическое значение также имели варусная деформация ног, высокие уровни гиалуроновой кислоты в плазме крови и фактора некроза опухоли-α. С рентгенологическим прогрессированием ОА коленных суставов не ассоциировались ряд общеизвестных факторов риска ОА: пол, травмы коленных суставов в анамнезе, сила четырехглавой мышцы бедра, статус курильщика, занятия бегом и другими видами спорта. Отметим, что обсуждаемый мета-анализ — наиболее масштабный по указанной проблеме, предыдущий самый крупный систематический обзор включал лишь 36 исследований (Belo J.N. et al., 2007).

Интенсивность боли оказалась достоверно значимым клиническим предиктором прогрессирования ОА и согласно результатам масштабного проспективного 3-годичного исследования, организованного Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism — EULAR) (Copaghan P.G. et al., 2010). В нем оценивали влияние ряда демографических (пол, возраст) и клинических показателей (индекс массы тела, длительность ОА, интенсивность боли, выпот в суставе клинически, интенсивность боли по шкале WOMAC, общая оценка тяжести ОА больным и врачом) на жесткую конечную точку — частоту тотального эндопротезирования коленного сустава при ОА. Интенсивность боли оказалась одним из наиболее значимых клинических факторов, влияющих на прогноз заболевания (ОР 1,82). Достоверное прогностическое значение имели также общая оценка тяжести ОА врачом (ОР 1,88) и продолжительность ОА (ОР 1,7).

Боль в суставах у пациентов с ОА не только снижает качество жизни, ограничивает функциональные возможности, способствует развитию депрессивных состояний, является важнейшим предиктором долговременных исходов заболевания, но и повышает уровень общей заболеваемости и кумулятивные показатели смертности (Hochberg M.C. et al., 1989). Согласно результатам нескольких исследований, выраженность боли ассоциирована с уменьшением продолжительности жизни даже в большей степени, чем заболевание сердечно-сосудистой системы (Goodson N.J. et al., 2009; Sellam J., Berenbaum F., 2010; Nüesch E. et al., 2011; Sokka T., Pincus T., 2011). Результаты когортного исследования, включившего данные >5 тыс. участников за 10-летний период, свидетельствуют о достоверно

более низком уровне выживаемости среди пациентов с выраженной хронической болью по сравнению с лицами со слабой болью или ее отсутствием: отношение риска (hazard ratio) смерти от всех причин, отрегулированное по полу, возрасту, образованию, обеспеченности жильем и длительности заболеваний, составило 1,49 (99% ДИ 1,21–1,84), смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы — 1,68 (99% ДИ 1,20–2,35) (Torrance N. et al., 2010).

Хроническая боль является настолько значимым фактором, снижающим качество жизни, что пациенты с ОА ради уменьшения выраженности боли готовы смириться с риском возникновения серьезных, в том числе угрожающих жизни, побочных эффектов от обезболивающих/противовоспалительных препаратов. Достаточно яркой иллюстрацией этого являются результаты опроса 196 больных с симпоматическим ОА коленного или тазобедренного сустава, в котором оценивали баланс возможного вреда и пользы от уменьшения выраженности боли (Richardson C.G. et al., 2007). Участникам исследования предложили высказать их мнение относительно максимально приемлемого ими уровня риска возникновения наиболее серьезных побочных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) — желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) и инфаркта миокарда (ИМ)/инсульта ради уменьшения выраженности боли на 2 и 5 баллов (при оценке интенсивности боли по 10-балльной шкале). Большинство опрошенных были согласны на определенный дополнительный риск ЖКК или ИМ ради уменьшения выраженности боли на 2 (около 65% пациентов) или 5 (72% больных) баллов. Более того, пациенты готовы были принять высокий риск осложнений ради более выраженного уменьшения боли (на 5 баллов по сравнению с 2 баллами). Лишь около 20% больных согласились смириться с болью, лишь бы не подвергать себя повышенному риску осложнений от применения НПВП (рис. 2).



С учетом прогностического и определяющего качества жизни значения боли, усилия врача должны быть направлены на максимальное уменьшение выраженности болевого синдрома с помощью фармакологических и нефармакологических воздействий, а главным критерием эффективности терапии может быть оценка интенсивности и характера боли.

Однако адекватный контроль боли на практике является сложной задачей. Так, результаты многоцентрового проспективного исследования SORT, включавшего данные больных 53 центров в 6 европейских государствах, засвидетельствовали неадекватное купирование боли у большей части больных ОА (Copaghan P.G., et al., 2015). У 54% пациентов с ОА отмечали, по мнению их самих, недостаточный контроль боли, что ассоциировано со значительной функциональной потерей и ухудшением качества жизни.

Поскольку хрящевая ткань не имеет нервных окончаний, источником боли при ОА являются другие иннервируемые, в том числе околосуставные, ткани — субхондральная кость, капсула, связки, сухо-

Таблица Особенности болевого синдрома при ОА в зависимости от его происхождения	
Характер боли	Особенности проявления боли
Механическая боль, связанная с нарушением биомеханики сустава	Возникает при нагрузке, больше к вечеру, стихает после ночного отдыха
Стартовая боль	Возникает при субклиническом реактивном синовите в начале движения, затем быстро исчезает и возобновляется при дальнейшей физической нагрузке
Боль, связанная с тендобурситом и периартрозом	Возникает только при движениях, в которых участвуют пораженные сухожилия и связки
Боль, связанная с медуллярной гипертензией и венозной гиперемией	Возникает ночью, исчезает утром при ходьбе
Боль в периартикулярных мышцах	Возникает во время и после нагрузки, разлитая, вне суставной щели, выраженность ее уменьшается после длительного покоя
Боль, обусловленная реактивным синовитом	Тупая, распирающая, мало зависит от нагрузки, исчезает в покое при полусогнутой конечности
Боль, обусловленная воспалением и/или натяжением связок, энтезисов, капсулы сустава, раздражением периоста	Возникает преимущественно во время движения, имеет точечную локализацию
Боль, связанная с раздражением остеофитами синовиальной оболочки	Тупая, ноющая, плохо локализуемая, возникает после нагрузки, исчезает в покое медленно и не полностью
Блокадная боль	Обусловлена ущемлением секвестра хряща между суставными поверхностями, возникает и исчезает внезапно
Нейропатическая боль	Возникает при воздействии неболевых стимулов (аллодиния), сопровождается гипералгезией, парестезиями (онемение, покалывание, зуд, жжение, ползание мурашек)

жилия, рефлекторно спазмированные мышцы (Bijlsma J.W. et al., 2011). При этом болевой синдром имеет определенные особенности в зависимости от его происхождения (таблица).

Боль при ОА чаще всего носит хронический характер, связана прежде всего с вялотекущим воспалением, сопровождается периодами обострения. По механизму возникновения хроническая боль классифицируется на ноцицептивную (главным образом вследствие воспаления), нейропатическую (боль, вызванную повреждением соматосенсорной системы) и смешанную (Vaegø R. et al., 2010).

Основной причиной болевого синдрома считается постепенное разрушение и снижение синтеза матрикса хряща, что приводит к потере его амортизационных свойств и, как следствие, возникновению механической боли в суставе при физической нагрузке. В случае развития вторичного синовита характер боли приобретает воспалительные черты (возникает преимущественно ночью и в ранние утренние часы, уменьшается при движении, сопровождается утренней скованностью).

Боль при ОА также может быть обусловлена рефлекторным мышечным спазмом, ведущим к ишемическим изменениям мышечной ткани, высвобождению медиаторов боли (брадикинина, серотонина, простагландина), раздражению болевых рецепторов в спазмированной мышце и, как следствие, усилению болевого синдрома.

Результаты недавно проведенных исследований продемонстрировали важную роль центральных механизмов боли при ОА. Так, по данным обследования 632 пациентов с ОА, которым проводили эндопротезирование коленного сустава, у 44% отмечали постоянную боль, возникающую после операции и сохраняющуюся более 3 мес, что превышает время, необходимое для нормального заживления (Wylde V. et al., 2011). Наличие таких клинических проявлений, как повышение поверхностной чувствительности в области, расположенной вне сустава, не может быть обусловлено лишь воспалительным процессом в суставе, а скорее, является результатом центральной сенситизации (Lim A.Y., Doherty M., 2011).

Продолжительный и интенсивный ноцицептивный сигнал от пораженного сустава запускает центральную сенситизацию, которая может развиваться вследствие длительной стимуляции ноцицепторов и по-

следующей модификации центральных нейронов, передающих болевые импульсы, и клинически может проявляться в виде нейропатической боли. Для нее характерны возникновение в ответ на слабые импульсы, как правило, не вызывающие боль, или вследствие воздействия неболевых раздражителей (прикосновения, легкого давления, поглаживания, умеренного тепла или холода, обычных движений в суставах и мышцах — аллодиния), более широкая область активации боли и большая ее продолжительность. У пациентов с нейропатическим компонентом боли чаще отмечают ощущения пощипывания, «ползания мурашек», «электрического тока», наличие зуда в области пораженного сустава, а также явления как первичной (в области поражения), так и вторичной (в отдаленных от области поражения участках) гипералгезии (Туровская Е.Ф., 2014). Сенситизация центральных ноцицепторов вследствие длительного воспалительного процесса в суставе является основной причиной хронизации боли и неэффективности лечения, в том числе хирургического (Перрот Серж, 2016). В медицинской практике с целью объективизации нейропатического компонента боли используют опросник DN4, где оценивают характер боли (наличие ощущения жжения, болезненное ощущение холода, ощущение как от удара током), наличие сопутствующих ощущений в болевой зоне (пощипывание, парестезии, онемение, зуд), а также данные осмотра (явления гипералгезии в болевом участке и аллодинии). Наличие четырех утвердительных ответов свидетельствует о нейропатической боли (Bouhassira D. et al., 2005).

С учетом многокомпонентного характера боли при ОА возникает необходимость мультимодального подхода к ее купированию. Согласно рекомендациям по лечению ОА ESCO 2014 г., для уменьшения выраженности боли и улучшения функции следует использовать как немедикаментозное лечение (повышение физической активности, уменьшение массы тела, коррекцию плоскостопия с помощью устилок, разгрузку суставов при помощи ортезов и трости, коррекцию положения конечности посредством бандажей, медиальной тракции надколенника, применение физиотерапевтических процедур), так и медикаментозное воздействие (Bruyère O. et al., 2014). В этих и других рекомендациях последних лет парацетамол и НПВП позиционируются как

препараты первого ряда для лечения пациентов с ОА (Zhang W. et al., 2010; Hochberg M.C. et al., 2012; Bruyère O. et al., 2014; McAlindon T.E. et al., 2014). Однако по результатам проведенного в 2015 г. систематического обзора и метаанализа, включавшего 13 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РКИ), парацетамол обеспечивает минимальный и клинически незначимый краткосрочный обезболивающий эффект у пациентов с ОА; при этом частота повышения уровня печеночных лабораторных тестов повышена по сравнению с плацебо почти в 4 раза (ОР 3,8; 95% ДИ 1,9–7,4) (Machado G.C. et al., 2015). Поэтому, согласно заключению авторов обзора, роль парацетамола в клинических руководствах по лечению ОА должна быть пересмотрена.

В повседневной медицинской практике для лечения пациентов с симптоматическим ОА 80% опрошенных ревматологов назначают НПВП (Hochberg M.C. et al., 1996). Однако применение НПВП сопряжено с риском развития ряда побочных эффектов со стороны различных органов и систем, прежде всего — со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): диспепсию отмечают у 30–40% больных, формирование язвенно-эрозивного поражения желудочно-кишечной системы — у 10–20% пациентов, развитие ЖКК и перфораций — у 2–5% больных (International Association for the Study of Pain, 2012). По обобщенным нами результатам исследования в Городском ревматологическом центре города Киева, включавшего данные опроса 1211 пациентов, применявших различные НПВП, частота развития желудочно-кишечных осложнений составила 55,7%, побочных эффектов со стороны центральной нервной системы — 7,3%, кожи и слизистых оболочек — 6,6%, сердечно-сосудистой системы и почек — 6,2%. В структуре осложнений, как и согласно результатам международных исследований, преобладало поражение ЖКТ (80,8% случаев), в том числе формирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки, развитие ЖКК (7,2 и 3,1% случаев соответственно).

Заслуживает отдельного упоминания вопрос о применении опиоидных анальгетиков в лечении пациентов с ОА. Эта группа препаратов фигурирует во всех последних международных рекомендациях как следующий после НПВП или альтернативный шаг при болевом синдроме (Zhang W. et al., 2010;

НІМІД® ФОРТЕ

МІОРЕЛАКСАНТ + НПЗП

ТИЗАНІДИН + НІМЕСУЛІД

КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД

У ЛІКУВАННІ БОЛОВОГО СИНДРОМУ



Виробник: Кусум Хелтхкер Пвт. Лтд
тел.: 0(44) 495-82-88
www.kusumhealthcare.com

Офіційний дистрибутор: ТОВ «Гледфарм ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.gladpharm.com

UA/4240/01/02

Hochberg M.C. et al., 2012; Fernandes L. et al., 2013; Bruyère O. et al., 2014; McAlindon T.E. et al., 2014). Вместе с тем авторитетные мировые эксперты считают, что имеется достаточно доказательств того, что при лечении НПВП риск вреда ниже, чем для опиоидов. Лечебные рекомендации, утверждающие, что опиоиды являются более безопасной альтернативой, игнорируют доказательства других серьезных рисков, например дисфории, приводящей к падениям (риск падений повышен в 5 раз по сравнению с НПВП). Длительное лечение НПВП может снижать сердечно-сосудистый риск и смертность от всех причин, вероятно, вследствие повышения физической активности из-за освобождения от боли (Antman E.M. et al., 2007; Goodson N.J. et al., 2009; Nüesch E. et al., 2011; Sokka T. et al., 2011; Moore R.A. et al., 2014).

Болевой синдром при ОА по своим проявлениям и происхождению достаточно многолик. Если говорить только о ноцицептивной боли, то, очень упрощая, можно выделить два ее варианта: хроническую (механическая, связанная с поражением внутри- и околоуставных структур, включая остеофитоз, местной венозной гипертензией, при минимально выраженном воспалении) и боль в периоды обострений («блокадная»; стартовая, связанная с синовитом, тендобурситом, воспалением других околоуставных структур). Соответственно к НПВП, применяемым для устранения хронической и острой боли, предъявляют несколько различные требования: в первом случае, когда речь идет о длительной терапии, препарат должен обладать хорошей обезболивающей и противовоспалительной активностью (чтобы обходиться минимальными дозами) и иметь благоприятный профиль безопасности, не быть хондроцитическим; во втором случае основной акцент делается на выраженности обезболивающего и противовоспалительного эффектов и скорости их развития. Причем более важной в периоды обострений является анальгезивная активность НПВП, поскольку для купирования воспаления (синовита, тендобурсита, энтезита), как правило, приходится прибегать ко внутрисуставным или параартикулярным инъекциям глюкокортикоидов.

Согласно данным системы исследования рынка «Фармстандарт», в 2015 г. в Украине самыми продаваемыми НПВП (в денежном выражении среди всех лекарственных форм) стали диклофенак — 16,8% рынка и его комбинация с парацетамолом — 10,2%, что суммарно существенно превышает продажи лидера некомбинированных препаратов НПВП — нимесулида (17,5%). Между тем известно, что диклофенак оказывает неблагоприятный профиль желудочно-кишечной и сердечно-сосудистой безопасности. Так, вероятность развития ЖКК при его применении составляет 7 случаев на 1 тыс. пациенто-лет, что превышает аналогичный риск для ибупрофена (3,23), напроксена (3,09), мелоксикама (2,17) и ацеклофенака (1,73) (Llorente Melero M.J. et al., 2002). По данным метаанализа наблюдательных исследований, ОР разви-

тия сердечно-сосудистых событий для диклофенака превышает таковую для напроксена, ибупрофена, целекоксиба, мелоксикама (Varas-Lorenzo C. et al., 2013). Результаты крупнейшего метаанализа (280 РКИ, в которых оценивали безопасность различных НПВП по сравнению с плацебо, и 474 РКИ, в которых сравнивали безопасность одного НПВП по отношению к другим) свидетельствовали, что диклофенак, в отличие от ибупрофена и напроксена, достоверно по сравнению с плацебо повышал риск серьезных сердечно-сосудистых событий (ОР 1,41; 95% ДИ 1,12–1,78, $p=0,0036$), преимущественно за счет повышения риска серьезных коронарных событий (ОР 1,76; 95% ДИ 1,31–2,37; $p=0,0001$), причем это повышение было таким же, как и для коксибов (1,37; 95% ДИ 1,14–1,66; $p=0,0009$, и 1,70; 95% ДИ 1,19–2,41; $p=0,0032$ соответственно) (Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration et al., 2013). Базируясь прежде всего на данных этого метаанализа, Комитет по оценке риска фармакотерапии Европейского медицинского агентства в 2013 г. признал влияние диклофенака на сердечно-сосудистую систему таким же, как и при лечении селективными ингибиторами циклооксигеназы (ЦОГ)-2, и рекомендовал при его применении придерживаться тех же рекомендаций в отношении минимизации риска возникновения артериальных тромбозов эмболических событий, как и при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 (O'Riordan M., 2013). Также комитет рекомендовал воздержаться от применения диклофенака пациентам с сердечной недостаточностью, заболеваниями сердца, перенесенным ИМ/инсультом, а при наличии сердечно-сосудистых факторов риска назначать диклофенак только после тщательного взвешивания соотношения риск/польза. Два года спустя были опубликованы результаты крупного обсервационного исследования ($n=61\ 971$), в котором изучали риск развития ЖКК и сердечно-сосудистых событий при применении НПВП у лиц, перенесших ИМ (Schjemming Olsen A.M. et al., 2015). Показано, что применение любого препарата группы НПВП ассоциировано с повышенным риском ЖКК, максимальным при приеме диклофенака и целекоксиба. Данные о неблагоприятном профиле безопасности диклофенака нашли отражение в ряде международных и национальных рекомендаций. Так, в рекомендациях EULAR 2013 г. по лечению ОА указывается, что у лиц с умеренным риском развития желудочно-кишечных осложнений применение диклофенака следует сочетать с ингибиторами протонной помпы, а при наличии высокого риска — вообще избегать его назначения; у пациентов с риском сердечно-сосудистых осложнений предпочтение следует отдавать напроксену (Fernandes L. et al., 2013). Рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis — ESCEO) по лечению ОА еще более категоричны: даже у лиц с отсутствием желудочно-кишечного риска неселективные НПВП следует сочетать с ингибиторами

протонной помпы, а у лиц с повышенным сердечно-сосудистым риском настоятельно не рекомендуют назначать диклофенак в высокой дозе (Bruyère O. et al., 2014). В вышедших в феврале 2014 г. под эгидой Национальной службы здравоохранения (National Health Service — NHS) Великобритании обновленных рекомендациях по назначению НПВП при артрите и ОА у взрослых пациентов диклофенак вообще отсутствует в перечне рекомендованных препаратов и отдельно подчеркивается, что диклофенак, как и ингибиторы ЦОГ-2, противопоказан людям с ишемической болезнью сердца, цереброваскулярными заболеваниями, заболеваниями периферических артерий, умеренной и тяжелой застойной сердечной недостаточностью (II–IV функциональный класс по NYHA) (NHS Wirral Drug & Therapeutic Committee, 2014).

В качестве перспективной альтернативы диклофенаку может рассматриваться ацеклофенак (Диклотол®, «Kusum Healthcare Pvt. Ltd.», Индия) — новый НПВП на основе усовершенствованной молекулы диклофенака. По химическому составу оба препарата сходны, за исключением дополнительной цепи в молекуле ацеклофенака, влияющей на свойства медикамента. В отличие от диклофенака, ацеклофенак, также будучи неселективным ингибитором ЦОГ, блокирует изофермент ЦОГ-1 лишь на 46% (диклофенак — на 82%), что значительно снижает риск развития осложнений со стороны ЖКТ. Так, в исследовании E.C. Haskinsson и соавторов (2000) частота нежелательных эффектов на фоне применения ацеклофенака, в том числе с необходимостью отмены препарата, была ниже (у 22,4 и 14,1% пациентов соответственно) по сравнению с диклофенаком (27,1 и 18,7% соответственно); осложнения со стороны ЖКТ также преобладали в группе больных, принимающих диклофенак (у 15,2% по сравнению с 10,6% на фоне приема ацеклофенака). По обезболивающей активности у больных ОА ацеклофенак не уступает диклофенаку и даже превосходит его. Так, через 3 мес лечения в группе больных, получавших ацеклофенак, снижение интенсивности болевых ощущений отмечали в 71% случаев по сравнению с 59% в группе диклофенака ($p=0,005$) (Ward D.E. et al., 1995). Переносимость ацеклофенака в этом исследовании также оказалась лучшей (с более низкой частотой желудочно-кишечных неблагоприятных событий). В другом исследовании ацеклофенак подтвердил высокую эффективность по сравнению с диклофенаком по динамике индекса WOMAC, оценки врачом и болезненности суставов (Pareek A. et al., 2006). Это различие в эффективности может быть обусловлено особенностями фармакодинамики различных представителей НПВП. Как известно, противовоспалительное и обезболивающее действие НПВП связано не только с влиянием на ЦОГ-2, но и с ЦОГ-2-независимым воздействием на провоспалительные и противовоспалительные цитокины. В исследовании C. Sanchez (2002) и соавторов изучено влияние раз-

личных НПВП (ацеклофенака, диклофенака, ибупрофена, индометацина, нимесулида, пироксикама, рофекоксиба и целекоксиба) на синтез агрекана, интерлейкина-6, интерлейкина-8, матричной металлопротеиназы-3 и простагландина E_2 в культуре хондроцитов. Наиболее широкий профиль активности имели индометацин и ацеклофенак, которые, кроме полной блокады синтеза простагландина E_2 , также на 25% повышали синтез агрекана. При этом ацеклофенак, имея сопоставимую с индометацином (одним из наиболее эффективных НПВП) противовоспалительную активность, характеризуется значительно меньшей гастротоксичностью. Результаты сравнительного анализа безопасности различных представителей НПВП свидетельствуют, что частота ЖКК на фоне применения ацеклофенака в 13 раз ниже по сравнению с индометацином и наименьшая среди других препаратов сравнения (Llorente Melero M.J. et al., 2002) (рис. 3).

Кроме желудочно-кишечной токсичности, сингибированием ЦОГ-1 связывают также неблагоприятное влияние НПВП на хрящ (Mastbergen S.C. et al., 2006). Ацеклофенак в этом контексте выгодно отличается от диклофенака за счет незначительного угнетения ЦОГ-1 (блокирование на 46% по сравнению с 82% для диклофенака) при сохранении влияния на противовоспалительную ЦОГ-2 (оба препарата блокируют ее на 97%), а также положительного влияния на синтез интерлейкина-6 и агрекана (Hinz B. et al., 2003). Кроме

того, ацеклофенак увеличивает синтез гиалуроновой кислоты и уменьшает потерю синтезированных молекул гиалуроновой кислоты из суставных тканей, тогда как диклофенак не влияет на ее синтез (Blot L. et al., 2000). Положительное влияние ацеклофенака на метаболизм хряща может быть также обусловлено способностью повышать синтез рецептора антагониста интерлейкина-1 и снижать синтез оксида азота в суставном хряще (Maneiro E. et al., 2001).

Таким образом, ацеклофенак, имеющий высокую клиническую (обезболивающую и противовоспалительную) эффективность и хороший профиль желудочно-кишечной безопасности, является более приемлемым по сравнению с диклофенаком и рядом других НПВП препаратом для длительного лечения больных ОА, тем более с учетом более благоприятного влияния на хрящ и возможности (нейтральности) сочетания с диуретиками, антигипергликемическими препаратами и непрямыми антикоагулянтами.

Несколько иной акцент делают при выборе НПВП при обострении ОА, когда на первый план выходит необходимость получения быстрого и выраженного обезболивающего эффекта. В этом контексте отметим неселективный НПВП лорноксикам (Ларфикс, «Kusum Healthcare Pvt. Ltd.», Индия). Согласно результатам недавних клинических исследований, лорноксикам по выраженности анальгезивного действия при проведении малых хирургических операций сопоставим с трамадолом и кеторолаком (Murthy G.V.N. et al., 2012; Das S.K. et al., 2013). Время наступления отчетливого обезболивающего действия препарата после внутримышечного введения составляет, как и для кеторолака, всего 12 мин, что достоверно раньше по сравнению с диклофенаком (20 мин) и метамизолом натрием (26,9 мин) (Вертин А.Л. и соавт., 2006). Ранее показано, что в постоперационный период эффект лорноксикама в дозе 8 мг сопоставим с действием 20 мг морфина в течение 8 ч при лучшей переносимости первого (Rosepow D.E. et al., 1998). Такой выраженный обезболивающий эффект лорноксикама объясняется наличием у него и других, помимо блокады ЦОГ-2, механизмов достижения анальгезии. Известно, что синтез эндогенных опиоидов вносит существенный вклад в общий потенциал обезболи-

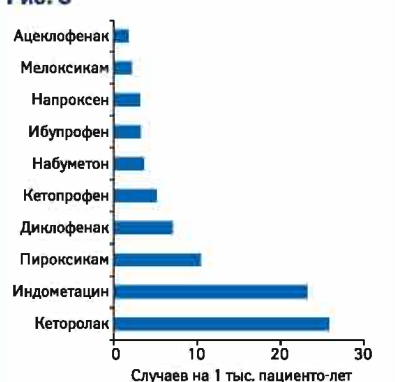
вания. При этом большинство НПВП отрицательно влияют на функционирование этой составляющей эндогенного анальгезивного механизма: угнетая активность ЦОГ-1, они блокируют синтез лейкотриенов, с которыми связана выработка эндогенных морфинов. И лишь лорноксикам, шунтируя синтез арахидоновой кислоты на 5-липооксигеназный путь, сохраняет синтез диноρφина и β -эндорфина, что является дополнительным механизмом его обезболивающего действия (Безшейко В.Г., 2013).

По частоте развития побочных эффектов лорноксикам не отличается от диклофенака при применении в среднетерапевтических дозах, его безопасность сопоставима со стандартной анальгезирующей терапией у постоперационных больных (Rawal N. te al., 2010; Godara S. et al., 2013).

Способность лорноксикама в дозе 8 мг оказывать быстро наступающее, выраженное и длительное обезболивающее действие, сопоставимое с таковым наркотических анальгетиков и кеторолака, позволяет рассматривать препарат как один из наиболее предпочтительных для купирования интенсивной боли у пациентов с обострениями ОА.

Одним из значимых компонентов болевого синдрома при ОА является рефлекторный мышечный спазм. Источником боли может быть выраженное и болезненное уплотнение мышцы, точечная болезненность в местах ее прикрепления к кости, а также обусловленное спазмированием мышц ограничение амплитуды движений в суставе. Длительное наличие чрезмерного мышечного напряжения может привести к формированию мышечного блока, а впоследствии — суставного функционального блока. Целью медикаментозного лечения при указанном механизме боли является уменьшение спастического мышечного компонента. Это может быть достигнуто путем применения миорелаксанта центрального действия тизанидина, который подавляет полисинаптическую передачу сигнала и тем самым снижает на уровне межнейронных связей чрезмерный тонус мышц. Важной для больных ОА особенностью этого препарата является способность оказывать гастропротективный эффект за счет адренергического действия, уменьшения базальной и индуцированной секреции соляной кислоты в желудке,

Рис. 3



Частота развития кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне применения НПВП

ДІКЛОТОЛ®

Ацеклофенак

На сходинку вище!

Покращений профіль безпеки
Висока ефективність терапії
Позитивний вплив на метаболізм хрящової тканини

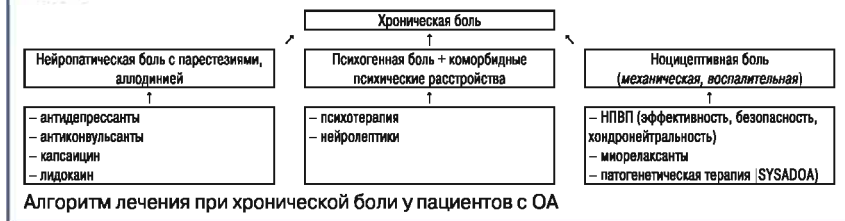
Виробник:
Kusum Хелтхкер ПІВТ. ЛТД
tel.: 0(44) 495 82 88
www.kusumhealthcare.com

Офіційний дистрибутор:
ТОВ «Гладфарм ЛТД»
tel.: 0(44) 495 82 88
www.gladpharm.com

UA/12364/01/01

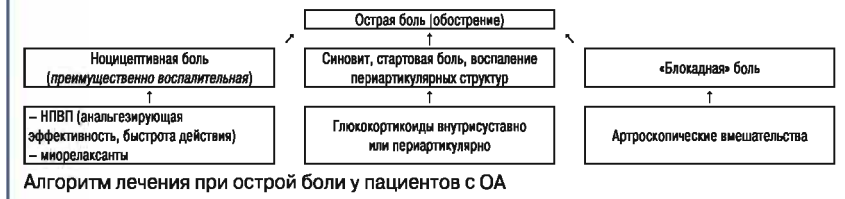
Диклофенак

Рис. 4



Алгоритм лечения при хронической боли у пациентов с ОА

Рис. 5



Алгоритм лечения при острой боли у пациентов с ОА

Список использованной литературы

Безшейко В.Г. (2013) Новые подходы к терапии при болевом синдроме: лорноксикам с позиций доказательной медицины. Укр. мед. часопис, 1(93): 81–84 (<http://www.umj.com.ua/article/53243>).

Верткин А.Л., Тополянский А.В., Вовк Е.И. и др. (2006) Место Кеторолака в терапии острых болевых синдромов на догоспитальном этапе. Врач скорой помощи, 6: 1–6.

Перрот Серж (2016) Нейропатические механизмы и симптомы при суставной боли: влияние на оценку и лечение. International association for the study of pain (<http://www.pain.in.ua/images/eyap2016/12.pdf>).

Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И., Филова Е.Г. (2014) Механизмы хронической боли при остеоартрозе коленного сустава. Науч.-практ. ревматол., 5(52): 526–529.

Antman E.M., Bennett J.S., Daugherty A. et al.; American Heart Association (2007) Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation, 115(12): 1634–1642.

Baron R., Binder A., Wasner G. (2010) Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. Lancet Neurol., 9(8): 807–819.

Bastick A.N., Belo J.N., Runhaar J., Bierma-Zeinstra S.M. (2015a) What Are the Prognostic Factors for Radiographic Progression of Knee Osteoarthritis? A Meta-analysis. Clin. Orthop. Relat. Res., 473(9): 2969–2989.

Bastick A.N., Runhaar J., Belo J.N., Bierma-Zeinstra S.M. (2015b) Prognostic factors for progression of clinical osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies. Arthritis Res. Ther., 17: 152.

Belo J.N., Berger M.Y., Reijman M. et al. (2007) Prognostic factors of progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies. Arthritis Rheum., 57(1): 13–26.

Bijlsma J.W., Berenbaum F., Lafeber F.P. (2011) Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet, 377(9783): 2115–2126.

Blot L., Marcelis 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.

Bouhassira D., Attal N., Alchaar H. et al. (2005) Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain, 114(1–2): 29–36.

Bruyère 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.

Buckwalter J.A., Martin J.A. (2006) Osteoarthritis. Adv. Drug Deliv. Rev., 58(2): 150–167.

Conaghan P.G., D'Agostino M.A., Le Bars M. (2010) Clinical and ultrasonographic predictors of joint replacement for knee osteoarthritis: results from a large, 3-year, prospective EULAR study. Ann. Rheum. Dis., 69(4): 644–647.

Conaghan P.G., Hunter D.J., Maillefert J.F. et al. (2011) Summary and recommendations of the OARSI FDA osteoarthritis Assessment of Structural Change Working Group. Osteoarthritis Cartilage, 19(5): 606–610.

Conaghan P.G., Peloso P.M., Everett S.V. et al. (2015) Inadequate pain relief and large functional loss among patients with knee osteoarthritis: evidence from a prospective multinational longitudinal study of osteoarthritis real-world therapies. Rheumatology (Oxford), 54(2): 270–277.

Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N., Emberson J. et al. (2013) Vascular and upper gastrointestinal effects of non-

устранения дисбаланса гликопротеидов в слизистой оболочке желудка и желудочном секрете. Благодаря этому уменьшается желудочно-кишечная токсичность НПВП при их сочетанном применении с тизанидином (Emre M., 1998; Sirdalud Ternelin Asia-Pacific Study Group, 1998). С практической точки зрения может быть удобным применение препарата Нимид® форте («Kusum Healthcare Pvt. Ltd.», Индия), представляющего комбинацию 100 мг селективного ингибитора ЦОГ-2 нимесулида и 2 мг тизанидина. Длительность обострения ОА обычно не превышает 2 нед — разрешенного инструкцией периода непрерывного приема нимесулида.

Еще одна особенность болевого синдрома при ОА — частое наличие нейропатического компонента, обусловленного сенситизацией центральных ноцицепторов вследствие длительного воспалительного процесса в суставе. Фармакотерапия при нейропатической боли прежде всего должна быть направлена на подавление гиперактивности центров боли в центральной нервной системе (Kaku M. et al., 2015). С этой целью могут применять противосудорожные средства, в частности циклический аналог γ -аминомасляной кислоты габапентин — Ньюропентин® («Kusum Healthcare Pvt. Ltd.», Индия) в дозе 300–1200 мг/сут. Габапентин купирует нейропатическую боль благодаря связыванию с α_2 - σ -субъединицей кальциевых каналов, в результате чего снижается поток кальция внутрь клеток и уменьшается потенциал действия мембран аксонов. Препарат повышает концентрацию γ -аминомасляной кислоты в цитоплазме нейронов и уровень плазменного серотонина.

Таким образом, мультимодальный подход к лечению пациентов с болью при ОА должен базироваться на учете источников, характеристик болевого синдрома, содержание фармакотерапевтических мероприятий должно быть дифференцированным при хронической боли и в стадии обострения. Для купирования хронической боли (рис. 4), обусловленной механическими причинами и длительным, вялотекущим воспалительным процессом, с учетом необходимости продолжительного приме-

нения НПВП при выборе препарата следует принимать во внимание не только его эффективность, но также безопасность и хондронейтральность. Одним из наиболее подходящих для этих целей НПВП является ацеклофенак. Как и в случае острой боли, при присоединении спастического мышечного компонента следует дополнительно на 2–3 нед назначить миорелаксанты. С патогенетической целью применяют медленно действующие симптоматические препараты (symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis — SYSADOA) — хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, неомыляемые соединения сои и авокадо, диасереин, гиалуроновую кислоту. Все они при достаточном длительном применении оказывают анальгезирующий эффект. Нейропатический характер боли, сопровождающейся парестезиями и аллодинией, требует применения антиконвульсантов, антидепрессантов, симптоматический эффект может оказывать применение капсаицина и лидокаина. Психогенная боль эффективно купируется психотерапией и нейролептиками.

При обострении ОА (усилении преимущественно воспалительной ноцицептивной боли) лечение предусматривает выбор быстродействующего НПВП с выраженной анальгезирующей активностью, например лорноксикама. Довольно часто острая боль сочетается с рефлекторным мышечным спазмом, в таком случае рекомендуется дополнительное назначение тизанидина. Явления синовита, в том числе сопровождающегося стартовой болью, тендобурита, энтезита требуют внутрисуставного или параартикулярного введения глюкокортикоидов. При «блокадной» боли, связанной с ущемлением секвестра хряща, после инструментальной визуализации может потребоваться артроскопическое вмешательство (рис. 5).

Внимательный, взвешенный клинический (прежде всего) подход к анализу причин болевого синдрома при ОА и базирующийся на этом выбор оптимальной лечебной тактики, сочетающей симптоматический и патогенетический подходы, в большинстве случаев позволяет достичь приемлемого для пациента результата.

steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 382(9894): 769–779.

Das S.K., Banerjee M., Mondal S. et al. (2013) A comparative study of efficacy and safety of lornoxicam versus tramadol as analgesics after surgery on head and neck. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 65(Suppl. 1): 126–130.

Emre M. (1998) The gastroprotective effects of tizanidine: an overview. *Curr. Ther. Res.*, 59(1): 2–12.

Fernandes L., Hagen K.B., Bijlsma J.W. et al. (2013) EULAR recommendations for the non-pharmacologic core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 72(7): 1125–1135.

Godara S., Srivastava R.K., Vashist M.G., Godara R. (2013) Lornoxicam versus diclofenac sodium in acute renal colic: a prospective randomized trial. *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.*, 2(2): 193–198.

Goodson N.J., Brookhart A.M., Symons D.P. et al. (2009) Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: results from a primary care based inception cohort of patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 68(3): 367–372.

Hinz B., Rau T., Auge D. et al. (2003) Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 74(3): 222–235.

Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al.; American College of Rheumatology (2012) American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 64(4): 465–474.

Hochberg M.C., Lawrence R.C., Everett D.F., Cornoni-Huntley J. (1989) Epidemiologic associations of pain in osteoarthritis of the knee: data from the National Health and Nutrition Examination Survey and the National Health and Nutrition Examination-I Epidemiologic Follow-up Survey. *Semin. Arthritis Rheum.*, 18(4 Suppl. 2): 4–9.

Hochberg M.C., Perlmutter D.L., Hudson J.I., Altman R.D. (1996) Preferences in the management of osteoarthritis of the hip and knee: results of a survey of community-based rheumatologists in the United States. *Arthritis Care Res.*, 9(3): 170–176.

Hunter D.J., Guermazi A., Roemer F. et al. (2013) Structural correlates of pain in joints with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 21(9): 1170–1178.

Haskinsson E.C., Irani M., Murray F. (2000) A large prospective open-label, multi-centre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.*, 17: 1–7.

International Association for the Study of Pain (2012) IASP Committee on Taxonomy (<http://www.iasp-pain.org/Taxonomy>).

Kaku M., Vinik A., Simpson D.M. (2015) Pathways in the diagnosis and management of diabetic polyneuropathy. *Curr. Diab. Rep.*, 15(6): 609.

Kraus V.B., Hargrove D.E., Hunter D.J. et al. (2016) Establishment of reference intervals for osteoarthritis-related soluble biomarkers: the FINH/OARSI

OA Biomarkers Consortium. *Ann. Rheum. Dis.*, June 24 [Epub ahead of print].

Kwok W.Y., Kloppenburg M., Rosendaal F.R. et al. (2011) Erosive hand osteoarthritis: its prevalence and clinical impact in the general population and symptomatic hand osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 70(7): 1238–1242.

Lim A.Y., Doherty M. (2011) What of guidelines for osteoarthritis? *Int. J. Rheum. Dis.*, 14(2): 136–144.

Llorente Melero M.J., Tenias Burillo J.M., Zaragoza Marcet A. (2002) Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 94(1): 7–18.

Loeser R.F. Jr. (2000) Aging and the etiopathogenesis and treatment of osteoarthritis. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 26(3): 547–567.

Machado G.C., Maher C.G., Ferreira P.H. et al. (2015) Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *BMJ*, 350: h1225.

Maneiro E., López-Armas M.J., Fernández-Sueiro J.L. et al. (2001) Aceclofenac increases the synthesis of interleukin 1 receptor antagonist and decreases the production of nitric oxide in human articular chondrocytes. *J. Rheumatol.*, 28(12): 2692–2699.

Mastbergen S.C., Jansen N.W., Bijlsma J.W., Lafaber F.P. (2006) Differential direct effects of cyclo-oxygenase-1/2 inhibition on proteoglycan turnover of human osteoarthritic cartilage: an in vitro study. *Arthritis Res. Ther.*, 8(1): R2.

McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. (2014) OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 22(3): 363–388.

Moore R.A., Derry S., Simon L.S., Emery P. (2014) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, gastroprotection, and benefit-risk. *Pain Pract.*, 14(4): 378–395.

Murthy G.B.N., Bengalorkar G.M., Madhusudhana R.A. (2012) Comparative Study of Ketorolac with Lornoxicam as Pre-emptive Analgesics in Patients Who were Undergoing Elective Abdominal Surgery under General Anaesthesia. *J. Clin. Diagn. Res.*, 6(3): 418–422.

NHS Wirral Drug & Therapeutic Committee (2014) Prescribing Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Inflammatory Arthritis and Osteoarthritis in Adults. February 2014 (http://mm.wirral.nhs.uk/document_uploads/guidelines/NSAIDguidelinesFebruary2014.pdf).

Nüesch E., Dieppe P., Reichenbach S. et al. (2011) All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ*, 342: d1165.

O'Riordan M. (2013) Ema Committee concludes diclofenac poses similar risks as COX-2 inhibitors. *Medscape*, June 14 (<http://www.medscape.com/viewarticle/806308>).

Pareek A., Chandanwale A.S., Oak J. et al. (2006) Efficacy and safety of aceclofenac in the treatment of osteoarthritis: a randomized double-blind comparative clinical trial versus diclofenac — an Indian experience. *Curr. Med. Res. Opin.*, 22(5): 977–988.

Rawal N., Krøner K., Simin-Geertsen M. et al. (2010) Safety of lornoxicam in the treatment of post-operative pain: a post-marketing study of analgesic regimens containing lornoxicam compared with standard analgesic treatment in 3752 day-case surgery patients. *Clin. Drug Investig.*, 30(10): 687–697.

Richardson C.G., Chalmers A., Llewellyn-Thomas H.A. et al. (2007) Pain relief in osteoarthritis: patients' willingness to risk medication-induced gastrointestinal, cardiovascular, and cerebrovascular complications. *J. Rheumatol.*, 34(7): 1569–1575.

Rosenow D.E., Albrechtsen M., Stolke D. (1998) A comparison of patient-controlled analgesia with lornoxicam versus morphine in patients undergoing lumbar disk surgery. *Anesth. Analg.*, 86(5): 1045–1050.

Sanchez C., Mateus M.M., Defresne M.P. et al. (2002) Metabolism of human articular chondrocytes cultured in alginate beads. Longterm effects of interleukin 1beta and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J. Rheumatol.*, 29(4): 772–782.

Schjerning Olsen A.M., Gislason G.H., McGettigan P. et al. (2015) Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. *JAMA*, 313(8): 805–814.

Sellam J., Berenbaum F. (2010) The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6(11): 625–635.

Sirdalud Ternelin Asia-Pacific Study Group (1998) Efficacy and gastroprotective effects of lizandine plus diclofenac versus placebo plus diclofenac in patients with painful muscle spasms. *Current Therap. Res.*, 59(1): 13–22.

Sokka T., Pincus T. (2011) Poor physical function, pain and limited exercise: risk factors for premature mortality in the range of smoking or hypertension, identified on a simple patient self-report questionnaire for usual care. *BMJ Open*, 1(1): e000070.

Torrance N., Elliott A.M., Lee A.J., Smith B.H. (2010) Severe chronic pain is associated with increased 10 year mortality. A cohort record linkage study. *Eur. J. Pain*, 14(4): 380–386.

Varas-Lorenzo C., Riera-Guarda N., Calin-gaert B. et al. (2013) Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacopeidemiol. Drug Saf.*, 22(6): 559–570.

Ward D.E., Veys E.M., Bowdler J.M., Roma J. (1995) Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin. Rheumatol.*, 14(6): 656–662.

Woolf A.D., Erwin J., March L. (2012) The need to address the burden of musculoskeletal conditions. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 26(2): 183–224.

Wylde V., Hewlett S., Learmonth I.D., Dieppe P. (2011) Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *Pain*, 152(3): 566–572.

Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. (2010) OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*, 18(4): 476–499.

Получено 25.08.2016

ДІКЛОТОЛ®

Ацецклофенак

На сходинок вище!

Покращений профіль безпеки
Висока ефективність терапії
Позитивний вплив на метаболізм хрящової тканини

Виробник:
Кусум Хелтхкеер ПІВТ. ЛТД
тел.: 0(44) 495 82 88
www.kusumhealthcare.com

Офіційний дистриб'ютор:
ТОВ «Гладфарм ЛТД»
тел.: 0(44) 495 82 88
www.gladpharm.com



UA/12364/01/01

Диклофенак

Тестовые вопросы

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

1. Распространенность ОА среди населения большинства развитых стран мира составляет в среднем:

- 3%
- 10%
- 20%
- 30%
- 40%

2. У какой доли больных с рентгенологическими изменениями суставов, обусловленными ОА, наблюдаются клинические проявления заболевания?

- 20%
- 30%
- 50%
- 70%
- 100%

3. Какие факторы риска ОА имели достоверную связь с рентгенологической прогрессией ОА коленных суставов, согласно данным масштабного метаанализа A.N. Bastick и соавторов (2015a)?

- пол
- травмы коленных суставов в анамнезе
- исходная боль в коленных суставах
- наличие узелков Гебердена
- статус курения

4. Какая доля больных ОА имеют недостаточный контроль боли, согласно результатам исследования SORT?

- 15%
- 30%
- 42%

- 54%
- 66%

5. Источником боли при ОА могут быть:

- субхондральная кость
- капсула
- хрящевая ткань
- сухожилия
- рефлекторно спазмированные мышцы

6. Какой характер боли при ОА, обусловленный воздействием неболевых стимулов, сопровождается гипералгезией и парестезиями?

- боль, связанная с раздражением остеофитами синовиальной оболочки
- «блокадная» боль
- нейропатическая боль
- боль в периартикулярных мышцах
- стартовая боль

7. Тупая, распирающая боль при ОА, которая мало зависит от нагрузки и исчезает в покое при полусогнутой конечности, обусловлена:

- реактивным синовитом
- спазмом периартикулярных мышц
- воспалением и/или натяжением связок
- раздражением остеофитами синовиальной оболочки
- нейропатической болью

8. Какова частота язвенно-эрозивного поражения ЖКТ при применении НПВП, по данным IASP Committee оп Тахопому (2012)?

- 5–10%
- 10–20%
- 30–40%

- 45–55%
- 60–70%

9. Какой представитель НПВП из нижеперечисленных обладает наиболее неблагоприятным профилем желудочно-кишечной безопасности?

- ибупрофен
- напроксен
- мелоксикам
- диклофенак
- ацеклофенак

10. Препаратом выбора у больных ОА с риском сердечно-сосудистых осложнений, согласно рекомендациям EULAR 2013 г., является:

- диклофенак
- напроксен
- ибупрофен
- мелоксикам
- индометацин

11. Какой представитель НПВП обладает наиболее выраженным анальгезирующим эффектом при ОА?

- ибупрофен
- напроксен
- мелоксикам
- диклофенак
- лорноксикам

12. Препаратом выбора для лечения при нейропатической боли у пациентов с ОА является:

- габапентин
- хондроитина сульфат
- диацереин
- нимесулид в сочетании с тизанидином
- капсаицин местно

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала www.umj.com.ua или отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, а/я «В»-82, ООО «МОРИОН»

Контактные данные:

ФИО _____

Почтовый адрес: индекс _____

область _____

район _____

город _____

улица _____

дом _____

квартира _____

Телефон _____

E-mail _____