

**Н. М. ШУБА**

*Н. М. ШУБА, профессор кафедры терапии и ревматологии Национальной медицинской академии последипломного образования (НМАПО) имени П. Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор*

*Т. Д. ВОРОНОВА, доцент кафедры терапии и ревматологии НМАПО имени П. Л. Шупика, кандидат медицинских наук*

## **Выбор нестероидного противовоспалительного препарата для купирования болевого синдрома у больных с остеоартрозом**

По данным ВОЗ остеоартроз (ОА) – хроническое прогрессирующее заболевание суставов, характеризующееся первичной дегенерацией суставного хряща с последующим изменением субхондральной кости и развитием краевых остеофитов и сопровождающееся явным или латентным синовитом – находится на 4-м месте среди основных причин нетрудоспособности у женщин, и на 8-м месте – у мужчин. При этом у мужчин чаще наблюдается ОА тазобедренного сустава (коксартроз), а у женщин – ОА коленных суставов (гонартроз), суставов кисти и стопы.

Если в большинстве развитых стран, выявление заболевания происходит в результате эпидемиологических исследований, учитывавших не только клинически манифестные случаи заболевания, но и случаи бессимптомного течения ОА при наличии только рентгенологических признаков, то в нашей стране пациенты обращаются к врачу преимущественно на поздних и даже запущенных стадиях заболевания, когда может быть показано эндопротезирование.

В последнее время появляется все больше данных, позволяющих рассматривать ОА как хроническое воспалительное заболевание, поражающие все ткани сустава (суставного хряща, субхондральной кости, связок, капсулы сустава, мышц), в том числе синовиальную оболочку с развитием синовита.

Синовиальный сустав образуют два суставных конца костей, покрытых гиалиновым хрящом, суставная сумка (или капсула сустава), связки, суставная полость и синовиальная жидкость. Гиалиновый хрящ на 95 % состоит из экстрацеллюлярного матрикса и относительного небольшого количества хондроцитов. Внеклеточный матрикс, обеспечивающий амортизационные свойства хряща, формируется из коллагена, протеогликанов и неколлагеновых гликопротеидов, синтезируемых хондроцитами, а также воды. В суставном хряще отсутствуют кровеносные и лимфатические сосуды; его питание осуществляется из синовиальной жидкости путем диффузно-нагрузочного механизма, а у лиц до закрытия зоны роста – также из капиллярных петель субхондральной кости.

Состояние гиалинового хряща определяется балансом между синтезом и распадом внеклеточного матрикса. Нарушение равновесия между репаративными и катаболическими процессами в хрящевой ткани с преобладанием последних приводит к развитию ОА.

По современным представлениям, ОА является многофакторным заболеванием. В развитии дегенерации суставного хряща принимают участие одновременно несколько механизмов, среди которых можно выделить два основных – чрезмерную физическую нагрузку («патологический стресс») и снижение резистентности хряща к нормальной нагрузке («патологический хрящ») (рис. 1).



Рис. 1. Этиологические факторы и ключевые звенья патогенеза ОА (адаптировано по В. Mandelbaum et al., 2005).

Чрезмерная нагрузка на суставы имеет место при профессиональных и спортивных артрозах, ожирении, врожденных дисплазиях суставов, патологической подвижности суставов, травмах и т.д. Снижение способности хряща противостоять нормальной физической нагрузке развивается при старении, генетических аномалиях (мутация гена проколлагена II типа), инфекционно-воспалительных, эндокринных, метаболических, сосудистых, неврологических, аутоиммунных заболеваниях (рис. 2).

ОА может рассматриваться как результат неадекватного ответа хондроцитов на внешние стимулы с преобладанием катаболического процесса. Адекватный ответ хондроцитов регулируется сложной сетью цитокиновых сигналов, направляющих синтез и распад хряща.

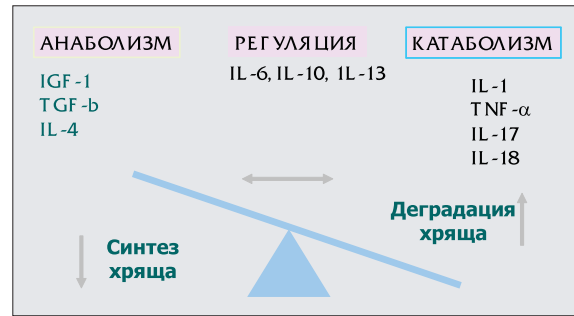


Рис. 2. Медиаторы при остеоартрозе

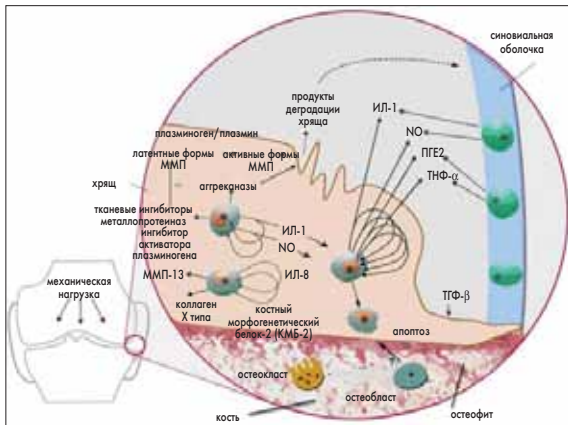
В результате вышеперечисленных факторов возникает дисбаланс между процессами репарации и дегградации внеклеточного матрикса хряща со сдвигом в сторону катаболических процессов. При этом происходит снижение секреции протеогликанов и коллагена хондроцитами, синтез неполноценных низкомолекулярных белков матрикса, разрушение металлопротеиназами протеогликанов и коллагеновой сети, в результате чего изменяются физико-химические свойства матрикса и разрушается хрящ.

Среди матриксных металлопротеиназ сегодня наиболее изучены коллагеназа-1 (ММП-1) и коллагеназа-3 (ММП-13), которые отвечают за дегградацию коллагена II типа, и стромелизин-1 (ММП-3), расщепляющий протеогликановый суставного хряща.

В последнее время появляется все больше данных, позволяющих рассматривать ОА как хроническое воспалительное заболевание, поражающее все ткани сустава, в том числе синовиальную оболочку, с развитием вторичного синовита. Именно синовит становится основной причиной болевого синдрома при ОА. Однако воспалительный процесс не только является следствием ОА, но и усиливает процессы дегградации хряща.

Установлено, что провоспалительные цитокины (интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли α-TNFα), которые продуцируются клетками синовиальной оболочки, хондроцитами и, возможно, остеобластами, способны оказывать влияние на функцию хондроцитов (рис. 3):

- стимулировать синтез метало- и сериновых протеиназ, циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), простагландинов, оксида азота, супероксид-аниона, коллагенов I, IX и X типов, не образующий фибрилл;
- угнетать продукцию протеогликанов, коллагена II типа, ингибиторов энзимов.



**Рис. 3. Молекулярные механизмы развития ОА (адаптировано по S.V. Abramson)**

Определенную роль в патогенезе ОА играет и апоптоз хондроцитов. И хотя число клеток, подвергающихся апоптозу, невелико (приблизительно 0,1% общей популяции хондроцитов), погибшие клетки не могут быть эффективно удалены из хряща, и продукты их распада могут активировать процесс дальнейшего разрушения матрикса.

Вышеперечисленные факторы, принимающие участие в патогенезе ОА, можно разделить на две группы: отвечающие за синтез и деградацию внеклеточного матрикса (рис. 4).



**Рис. 4. Дисбаланс между синтезом и деградацией внеклеточного матрикса хряща при ОА (адаптировано по J.P. Pelletier et al., 2001)**

Результатом дегенеративных процессов, которые происходят в хряще при ОА, является его размягчения и разрыхление, появление трещин. Костные поверхности, лишенные амортизации из-за деструкции хряща, подвергаются чрезмерной и неравномерной механической нагрузке. В субхондральной кости появляются зоны динамической перегрузки, которые вызывают перераспределение и нарушение микроциркуляции. Это способствует развитию субхондрального остеосклероза, кистовидной перестройки, изменению кривизны суставных поверхностей и образованию краевых костно-хрящевых разрастаний – остеофитов, что приводит к развитию болевого синдрома.

Медикаментозная терапия ОА направляется, в первую очередь, на купирование болевого синдрома и нормализацию функции пораженных суставов, а, во-вторых – на замедление темпов прогрессирования заболевания, нормализацию или стабилизацию структурных изменений в гиалиновом хряще, профилактику изменений в непораженном суставе.

Наиболее часто для купирования болевого синдрома при ОА используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Следует отметить, что они относятся к числу наиболее широко применяемых в клинической практике лекарственных средств.

Предполагается, что ежедневно более 30 млн. человек принимают эти лекарственные средства, из них 2/3 – без назначения и контроля врача. Только для НПВП характерно сочетание анальгетического, противовоспалительного и жаропонижающего эффектов, обеспечивающих контроль практически всех основных симптомов, характерных для поражения суставов. Поэтому, по мнению ведущих экспертов, назначение НПВП не просто желательно, но и определено показано всем больным ОА, испытывающим боли, связанные с острым или хроническим поражением опорно-двигательного аппарата.

При выборе НПВП для лечения больного ОА врач должен учитывать не только анальгезирующий и противовоспалительный эффекты препарата, но и его влияние на метаболизм суставного хряща. Все препараты НПВП в зависимости от влияния на метаболизм суставного хряща условно разделяются на три группы: хондротоксичные (например, ибупрофен, индометацин), хондронейтральные (например, мелоксикам, диклофенак) и хондропротекторные (например, нимесулид). Предпочтение прежде всего следует отдавать препаратам с хондропотекторным эффектом или – хондронейтральным.

Так, индометацин угнетает синтез протеогликанов, коллагена II типа и гиалуриновой кислоты хондроцитами, а также приводит к преждевременной гибели хондроцитов [4]. E.C. Huskisson и соавт. (1995) в рандомизированном контролируемом исследовании продемонстрировали, что на фоне приема индометацина наблюдалось сужение суставной щели у 47 % больных ОА коленных суставов по сравнению с 22 % в группе плацебо [1].

Некоторые другие НПВП (ибупрофен, салицилаты, фенпрофен) при систематическом применении в течение 4-6 месяцев также ускоряют деструкцию хряща, угнетая синтез простагландинов, пролиферацию хондроцитов и ингибируя ферменты, необходимые для синтеза гликозаминогликанов [3; 5; 7].

Нимесулид обладает хондропротекторным эффектом: он подавляет продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1) ИЛ-1 и экспрессию рецептора этого цитокина; стимулирует синтез факторов роста, включая трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF $\beta$ ); ингибирует деградацию агреккана; замедляет катаболизм хряща; нейтрализует действие металлопротеиназ (стромелизина, коллагеназы); снижает интенсивность апоптоза хондроцитов [2; 6; 9; 10; 11].

Нимесулид (НМ) – это НПВП, который относится к классу сульфонамидов, обладает выраженным эффектом ингибирования

циклооксигеназу (ЦОГ) 2 и минимальным воздействием на ЦОГ 1. Он был синтезирован как препарат для ловушки супероксидных радикалов кислорода, которые являются важным фактором в развитии воспалительного и дегенеративного процессов. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что НМ в стандартной дозе 100 мг дважды в сутки эффективен для симптоматического лечения ОА. На сегодня НМ широко применяется в 50 странах мира, включая Россию и государства Евросоюза. В целом ряде клинических испытаний было доказано, что у пациентов с ревматическими заболеваниями он может быть с успехом использован для коррекции нарушений, связанных с поражением периферических суставов, позвоночника, околоуставных мягких тканей. В этих исследованиях НМ по эффективности не уступал другим нестероидным противовоспалительным средствам (НПВП) и выделялся среди них своим быстрым действием. Кроме того, особенности фармакокинетики НМ (короткий период полувыведения, отсутствие клинически значимого накопления в организме) и способность избирательно воздействовать на циклооксигеназу (ЦОГ)2 определяют в целом хорошую переносимость препарата. Анализ результатов использования в широкой клинической практике показывает, что НМ значительно реже, чем неселективные НПВП, вызывает нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта. Это обусловлено преимущественным ингибированием ЦОГ-2, а также способностью НМ снижать выработку лейкотриенов через блокаду фермента 5-липоксигеназа. К тому же, благодаря своим химическим свойствам этот препарат может легко проникать и накапливаться в очагах воспаления (например, в воспаленном суставе) в большей концентрации, чем в плазме крови. НМ отличается высокой биодоступностью. Уже через 30 мин. После приема внутрь его концентрация в крови составляет 25-80 % от максимального уровня и отмечается обезболивающим

эффектом. Пик концентрации препарата, а соответственно, и максимальное анальгетическое действие достигаются через 1-3 ч.

Нельзя не отметить, что НМ, помимо противовоспалительного и анальгезирующего действия, опосредованного через ингибирование ЦОГ 2, оказывает ряд других фармакологических эффектов, особенно важных в лечении ОА: подавляет синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, TNF $\alpha$ ), фосфодиэстеразы-4 (фермента, необходимого для активации клеток, ответственных за острый воспалительный ответ), металлопротеиназ, активность NO-синтетазы и образование оксида азота, апоптоз хондроцитов и других клеток соединительной ткани; ингибирует гидроксил и супероксид-радикалы; термозит высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов. Также НМ активирует синтез ингибитора тканевого активатора плазминогена и блокирует синтез тромбоцитарного фактора, что является чрезвычайно важным в предупреждении тромбоэмболических осложнений с учетом того, что лица, страдающие ОА – преимущественно лица пожилого возраста, страдающие кардиоваскулярной патологией.

Способность НМ положительно влиять на метаболизм хряща была показана в эксперименте *in vitro* [8]. Целью исследования было сравнить влияние нимесулида и напроксена на ИЛ-1 стимулированную деградацию хряща человека и синтез металлопротеаз. Для этого был получен хрящ от 11 пациентов с ОА, перенесших тотальное эндопротезирование коленного сустава и не получавших за последние 6 месяцев до хирургического вмешательства внутри-

суставные инъекции глюкокортикоидов. Образцы хрящевой ткани были помещены в среду, содержащую, помимо прочих компонентов, необходимых для поддержания жизнедеятельности хондроцитов, человеческий рекомбинантный ИЛ-1 $\beta$  в концентрации, сопоставимой с таковой в синовиальной жидкости больных ОА. Образцы были разделены на три группы:

- инкубация с добавлением нимесулида (0,03\_30 мг/л);
- инкубация с напроксом (10\_90 мг/л);
- контроль (инкубация с плацебо).

Результаты исследования продемонстрировали, что НМ подавлял выделение в среде протеогликанов (то есть деградацию хряща) на 25% в максимальной терапевтической концентрации (3 мг/л,  $p < 0,002$  по сравнению с контролем).

В заключение следует отметить, что учитывая такие механизмы действия нимесулида, как блокирование циклооксигеназы-2, а следовательно простагландина E2, блокирование металлопротеиназ (стромелизина и коллагеназы), отмену апоптоза хондроцитов, блокирование индуцибельной NO-синтетазы, пероксинитрита, т.е., противовоспалительный, уменьшающий деградацию хряща и хондропротекторный эффекты, а также отличный профиль гастроинтестинальной переносимости (что особенно важно для НПВП) и антикоагулянтный эффект – через активацию синтеза ингибитора тканевого активатора плазминогена и блокирования синтеза тромбоцитарного фактора, можно считать нимесулид оптимальным препаратом выбора при ОА, который может назначаться курсом в течение 15 дней.

## Список літератури

1. Anti-inflammatory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee / E. C. Huskinson, P. Berry, P. Gishen, J. Rheumatol Effectsof // – 1995. – № 22. – P. 1941–1946.
2. Bennet A. Nimesulide: a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory disease / A. Bennet // Exp. Opin. Pharmacotherapy. – 2000. – № 1. – P. 277 – 286.
3. Brandt K.D. Transection of the anterior cruciate ligament in the dog: a model of osteoarthritis / K.D.Brandt// Seminars in arthritis and rheumatism. – 1991. – № 21 (3 Suppl 2). – P. 22 – 32.
4. Ding C. Do NSAID affect the progression of osteoarthritis? / C. Ding // Inflammation. – 2002. – № 26. – P. 139–142.
5. Doherty M. Annals of the rheumatic diseases / M. Doherty // M. – 1989. – № 48(8). – P. 619–21.
6. Henrotin Y, Reginster T. In vitro difference among nonsteroidal anti-inflammatory drug in their activities related to osteoarthritis pathophysiology / Y. Henrotin, T. Reginster // Osteoarthritis Cartilage. – 1999. – № 7. – P. 355–357.
7. Ostensen M. Cartilage change sinarthritis do non-steroidal antiphlogistics have positive or negative effects? / M.Ostensen// Tiddsskr-Nor-Laegeforen. – 1991. – Vol. 111. – P. 838 – 840.
8. Pelletier J. P., Martel-Pelletier J. Effects of Nimesulide and Naproxen on the degranulation and metalloprotease synthesis of human osteoarthritic cartilage / J.P. Pelletier, J. Martel-Pelletier // Drugs. – 1993. – № 46 (suppl.). – P. 79 – 83.
9. Rainsford KD Nimesulide - a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus / KD Rainsford // Curr Med Res Opin – 2002. – № 22(6). – P. 1161–1170.
10. Rainsford K.D., Varrassi G. Aspirin and Related Drugs / K.D. Rainsford, G. Varrassi // LondonandNew-York: CRCPress. – 2004. – 367 p.
11. Varrassi G. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomizedtrial / G. Varrassi // J Pain Symptom Manage. – 2004. – № 27. – P. 409–416.

## Резюме

## Summary

### Выбор нестероидного противовоспалительного препарата для купирования болевого синдрома у больных с остеоартрозом

*Н. М. Шуба,  
Т. Д. Воронова*

В работе проанализированы патогенетические механизмы развития остеоартроза. Рассмотрены вопросы влияния медикаментозной терапии на метаболизм хряща. Изучены данные современных исследований, позволяющих осуществить оптимальный выбор препарата, для купирования болевого синдрома и нормализацию функции пораженных суставов у больных с остеоартрозом. Установлена возможность использования для этой цели нестероидных противовоспалительных препаратов, среди которых наиболее оптимальным является применение нимесулида

**Ключевые слова:** остеоартроз, болевой синдром, терапия, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид.

### Choice non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain in patients with osteoarthritis

*N. M. Shuba,  
T. D. Voronova*

This paper analyzes the pathogenetic mechanisms of osteoarthritis. Examined the impact of drug therapy on the metabolism of cartilage. Data of current research that will lead to the optimal choice of drug to relieve pain and normalize the function of the affected joints of patients with osteoarthritis. The possibility of use for the purpose of non-steroidal anti-inflammatory drugs, of which the best is the use of nimesulide.

**Key words:** osteoarthritis, pain, therapy, non-steroidal anti-inflammatory drug, nimesulide.

### Вибір нестероїдних протизапальних препаратів для купірування болювого синдрому у хворих на остеоартроз

*Н. М. Шуба,  
Т. Д. Воронова*

У роботі проаналізовано патогенетичні механізми розвитку остеоартрозу. Розглянуто питання впливу медикаментозної терапії на метаболізм хряща. Вивчені дані сучасних досліджень, що дозволяють здійснити оптимальний вибір препарату, для купірування болювого синдрому та нормалізацію функції уражених суглобів у хворих на остеоартроз. Встановлено можливість використання для цієї мети нестероїдних протизапальних препаратів, серед яких найбільш оптимальним є застосування німесулід.

**Ключові слова:** остеоартроз, болювий синдром, терапія, нестероїдні протизапальні препарати, німесулід.