

# Новый взгляд на проблему терапии остеоартроза

Т.А. Раскина, М.В. Летаева

ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия», Кемерово

*Представления о патогенезе остеоартроза (ОА) постоянно расширяются. Большая роль в развитии ОА отводится иммунным нарушениям, в частности провоспалительным цитокинам (интерлейкин 1 – ИЛ1, фактор некроза опухоли  $\alpha$  – ФНО $\alpha$ ). Среди провоспалительных медиаторов наибольшее значение имеет ИЛ1. При ОА для ингибции активности ИЛ1 используют диацереин, являющийся ацетилированной формой реина. В определенной степени активность цитокинов снижают нестероидные противовоспалительные препараты, в частности нимесулид.*

**Ключевые слова:** остеоартроз, диацереин, нимесулид.

**Контакты:** Летаева Марина Васильевна [letaeva@yandex.ru](mailto:letaeva@yandex.ru)

*A new view of the therapy of osteoarthritis*

*T.A. Raskina, M.V. Letaeva*

*Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo*

*The insights into the pathogenesis of osteoarthritis (OA) are being constantly expanded. A great role in the development of OA is assigned to immune disorders, particularly to proinflammatory cytokines (interleukin-1 – IL-1, tumor necrosis factor- $\alpha$ ). Among the proinflammatory mediators, IL-1 is of the greatest value. Diacerein that is acetylated derivative of rein is used to inhibit the activity of IL-1 in OA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide in particular, reduce the activity of cytokines to some degree.*

**Key words:** osteoporosis, diacerein, nimesulide.

**Contact:** Letaeva Marina Vasilyevna [letaeva@yandex.ru](mailto:letaeva@yandex.ru)

Остеоартроз (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц. Заболеваемость ОА составляет 8,2 на 100 тыс. ОА страдают 20% жителей земного шара [1–3]. В России, по данным эпидемиологического исследования, ОА (преимущественно гонартроз и коксартроз) отмечается у 13,3% населения старше 18 лет [4, 5]. По данным Минздравсоцразвития РФ [2], с 2000 по 2009 г. число больных ОА увеличилось более чем в 2 раза, а его распространенность (на 100 тыс. населения) – на 51,1%.

Диагноз ОА, несмотря на внедрение в медицинскую практику сонографии суставов, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, часто устанавливаются в поздние сроки из-за отсутствия болевого синдрома, который является, как правило, основной причиной обращения к врачу. Данные, полученные при изучении влияния боли на прогноз при ОА, свидетельствуют:

- около 20% больных не получают адекватного лечения хронического болевого синдрома. Уровень боли у них по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составляет 5 см;

- хроническая боль при ОА приводит к сокращению жизни женщин в среднем на 10–12 лет;

- продолжительность жизни пожилых больных ОА в большей степени зависит от интенсивности боли, чем от наличия сопутствующих потенциально жизнеугрожающих заболеваний;

- риск прогрессирования ОА в равной степени связан с болевым синдромом и рентгенологическими изменениями.

Таким образом, адекватное лечение боли при ОА имеет большое значение для улучшения функционального и жизненного прогноза у больных [6].

Развитие генных и молекулярных технологий способствовало более глубокому пониманию патогенеза ОА, что позволило оптимизировать терапию, направленную на подавление основных медиаторов воспаления. ОА – хроническое воспалительное заболевание, при котором преимущественную роль играет дисбаланс цитокинов. Хондроциты при ОА продуцируют большое количество факторов воспаления, включая интерлейкин 1 (ИЛ1), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), простагландины, оксид азота [4, 7]. Важнейшее значение среди провоспалительных медиаторов имеет ИЛ1. Механизм его действия при ОА многокомпонентен. Катаболический эффект ИЛ1 проявляется в способности стимулировать выработку синовиоцитами и хондроцитами оксида азота, повреждающего внеклеточный матрикс хряща, а снижение концентрации антагониста рецептора ИЛ1 приводит к активации ИЛ1 [4, 8]. Оксид азота участвует в процессах апоптоза хондроцитов, которые у больных ОА протекают в 2–4 раза интенсивнее, чем у здоровых. Все это свидетельствует о патологической роли ИЛ1 при ОА и делает его мишенью терапевтической стратегии у таких больных [4, 9].

Для уменьшения активности ИЛ1 при ОА используют диацереин, являющийся ацетилированной формой реина. Действие реина при ОА заключается в ингибировании синтеза ИЛ1, а также снижении числа его рецепторов на поверхности хондроцитов, что способствует уменьшению чувстви-

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

тельности клеток к действию этого цитокина. Препарат опосредованно повышает концентрацию антагониста рецептора ИЛ1, что приводит к блокаде «нисходящего сигнального пути». Внутриклеточно метаболит блокирует активизацию и транслокацию NFκB в ядро, снижая этим экспрессию NFκB-зависимых генов, в том числе ответственных за продукцию провоспалительных цитокинов: ФНОα, ИЛ1, 6, оксида азота, способствующих усиленному разрушению компонентов хрящевого матрикса [10]. Фармакокинетика препарата хорошо изучена: при пероральном приеме диацереин быстро абсорбируется с последующим деацетилированием и превращением в активный метаболит реин, пиковая концентрация которого в плазме достигается через 15–30 мин. Реин почти полностью (более 90%) связывается с белками плазмы. У здоровых период полувыведения реина составляет 4,2 ч после приема первой дозы 50 мг и возрастает до 7,5 ч после девятого приема препарата с 12-часовым интервалом. Реин выводится преимущественно почками: 20% – в неизменном виде, 60% – в виде глюкуронида и 20% – в виде сульфатированной формы. У здоровых фармакокинетика диацереина не меняется после повторных приемов 25; 75 мг дважды в день по сравнению с однократным приемом 50 мг. Уменьшение суточной дозы необходимо лишь при тяжелых нарушениях функции почек (клиренс креатинина 10–30 мл/мин). Рекомендуется принимать диацереин во время еды, что повышает его абсорбцию на 24% [4].

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании оценена эффективность диацереина, теноксикама и их комбинации у 288 больных ОА тазобедренных суставов [11]. Оба препарата были эффективнее плацебо по анальгетическому эффекту и улучшению функции суставов. Эффект теноксикама проявлялся быстрее, чем диацереина, действие которого развивалось через 6 нед терапии. Комбинация двух препаратов характеризовалась кумулятивным эффектом.

Важным преимуществом диацереина является наличие у него «последствия», что было показано в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [4, 12]. В течение 6 мес 183 пациента с гонартрозом и коксартрозом получали 100 мг/сут диацереина или плацебо. В первые 2 мес они дополнительно принимали 100 мг диклофенака для компенсации задержки эффекта диацереина, в последующие 3–8 мес нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) назначали лишь при необходимости купирования боли, количество принятых НПВП учитывали при оценке эффекта. На 4-м и 6-м месяце исследования боль по ВАШ при терапии диацереином была ниже, чем при приеме плацебо. Это различие определялось и к 8-му месяцу, что свидетельствовало о сохранении эффекта и после прекращения приема препарата. Число пациентов с улучшением более чем на 30% составило 41% при терапии диацереином и 24,7% при использовании плацебо. Из-за побочных явлений (гастралгии, диарея) прекратили прием диацереина 15% больных. Сходные результаты получены при сравнении диацереина и пироксикама [13]. Оптимальная суточная доза диацереина – 100 мг, что подтверждено в ходе исследования на 484 больных гонартрозом. Пациенты получали препарат в трех дозах: 50; 100 и 150 мг/сут в течение 16 нед. Все три дозы имели преимущество перед плацебо по всем клиническим параметрам: боли, индексу WOMAC, но побочные явления (диарея) развивались чаще при приеме 150 мг/сут [14].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что диацереин является препаратом выбора для лечения различных форм ОА. Недостатком фармакотерапии диацереином является отсутствие быстрого обезболивающего эффекта препарата, что создает дополнительные сложности при ведении пациентов.

По данным EULAR (2003), применение НПВП и хондропротекторов у больных ОА является наиболее эффективным (класс доказательности IA) [2, 15]. Согласно рекомендациям ВОЗ, первой ступенью лечения хронической боли при ревматических заболеваниях являются НПВП, оказывающие хороший анальгетический эффект при слабой и умеренной боли [16–18]. В настоящее время наиболее важный механизм, определяющий эффективность НПВП, связан с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландин (ПГ), простаглицлин (ПГ<sub>1</sub>) и тромбоксан (ТxA<sub>2</sub>) [19–21]. Идентифицировано две изоформы ЦОГ – ЦОГ1 и ЦОГ2: первая в различном количестве постоянно присутствует в большинстве тканей и относится к категории «структурных» ферментов, участвующих в регуляции гомеостаза; вторая, напротив, в большинстве тканей не обнаруживается, но ее уровень существенно увеличивается при развитии тканевого повреждения и воспаления. Однако в последние годы представления о точках приложения НПВП существенно расширились. В частности, в эксперименте показано, что при определенных условиях некоторые НПВП обладают способностью усиливать пролиферативную активность Т-лимфоцитов и синтез ИЛ2, что ассоциируется с повышением уровня внутриклеточного кальция, а также ингибируют хемотаксис и агрегацию нейтрофилов, образование гипохлорной кислоты и супероксидных радикалов лейкоцитами, подавляют активность фосфолипазы С и синтез ИЛ1 моноцитами [22].

Одним из первых селективных НПВП (сНПВП) стал нимесулид. На российском фармацевтическом рынке нимесулид присутствует более 10 лет. В НИИР РАМН неоднократно проводились исследования эффективности и безопасности нимесулида при ревматических заболеваниях, в том числе при ОА [19]. Основные механизмы действия нимесулида, среди которых подавление ЦОГ2 играет, безусловно, главную роль, неоднократно обсуждались в литературе. Тем не менее активность НПВП в отношении ЦОГ – лишь одна сторона их анальгетического и противовоспалительного действия [23]. Установлено, что нимесулид имеет ряд фармакологических эффектов, независимых от класс-специфического влияния на активность ЦОГ и во многом определяющих его терапевтические достоинства. Он способен блокировать синтез основных провоспалительных цитокинов (ИЛ1, ФНОα), подавлять активность металлопротеиназ (ответственных, в частности, за разрушение гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при ОА), оказывать антигистаминное действие, а также вызывать блокаду фермента фосфодиэстеразы IV, снижая активность клеток воспалительной агрессии – макрофагов и нейтрофилов [24–28]. Показано, что нимесулид устраняет подавляющее действие ИЛ1 на синтез протеогликанов, как и стимулированную им же продукцию оксидрадикалов хрящом и оксида азота хондроцитами. В отличие от индометацина, значительно повреждающего

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

хрящ, нимесулид *in vitro* даже в высоких дозах не повреждает синтез протеогликана хрящом. Показано также ингибирование выделения эластазы и других маркеров нейтрофильной дегрануляции, которые вносят вклад в деструкцию хряща при ОА. Эти дополнительные механизмы действия нимесулида обуславливают его высокое протективное действие в отношении хряща, что особенно важно при ОА. Результаты многочисленных биохимических исследований свидетельствуют о том, что нимесулид в отличие от некоторых других НПВП обладает хондросберегающими свойствами [23]. Значение этих данных подтверждают клинические исследования, в которых назначение терапевтических доз нимесулида (но не ибупрофена) приводило к значительному снижению сывороточного уровня матричных металлопротеиназ, включая стромелизин (или ММП3) [23]. Это может быть связано с уменьшением сывороточного уровня гиалурона и С-терминала перекрестно-связанного тепопептида коллагена типа 2. Оба биомаркера являются предикторами плохого исхода ОА [23].

Что касается эффективности и безопасности нимесулида, то она хорошо доказана в клинических исследованиях. По данным нескольких широкомасштабных открытых клинических испытаний, в которых участвовало 22 939 пациентов с ОА, леченных нимесулидом в дозе 100–400 мг/сут в течение 5–21 дня (в среднем 12 дней), общая частота побочных эффектов, главным образом со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), составила 8,2%. При этом развитие побочных эффектов явилось основанием для прерывания лечения только у 498 (0,2%) больных, серьезных анафилактических реакций или осложнений со стороны ЖКТ (язвы, кровотечение) не зарегистрировано [29, 30]. Принципиальное значение для оценки безопасности нимесулида имеет опыт его длительного применения. Так, в исследовании P. Locker и соавт. [31] 199 больных ОА получали нимесулид

200 мг или этодолак 600 мг в течение 3 мес. Терапевтический потенциал нимесулида оказался выше: его действие оценили как «хорошее» или «превосходное» 80% больных, в то время как препарату сравнения аналогичную оценку дали лишь 68% больных. При этом, хотя этодолак относится к сНПВП и считается препаратом с очень хорошей переносимостью, число побочных эффектов в обеих лечебных группах не различалось [31, 32]. В масштабном исследовании E. Huskisson и соавт. [33] нимесулид в дозе 200 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут были назначены 279 пациентам с ОА, причем длительность терапии составила 6 мес. Эффективность препаратов, которая оценивалась по динамике самочувствия и функциональному индексу Лекена, оказалась фактически одинаковой. При этом нимесулид существенно превосходил диклофенак по переносимости — появление побочных эффектов со стороны ЖКТ отмечалось у 36 и 47% больных соответственно ( $p < 0,05$ ).

На сегодняшний день наиболее длительным и крупным рандомизированным клиническим исследованием нимесулида стала работа W. Krieger и соавт. [34]. Авторы определяли эффективность и безопасность нимесулида 200 мг и напроксена 750 мг у 370 больных ОА в течение 12 мес. Как и в работе E. Huskisson и соавт., эффективность обоих препаратов оказалась сопоставимой, правда, с некоторым преимуществом нимесулида. Например, суммарное изменение индекса WOMAC на момент окончания исследования составило 22,5 и 19,9%. Число осложнений при использовании нимесулида также оказалось ниже, чем при лечении напроксеном [34].

Таким образом, использование диациреина (артрокер) и нимесулида (нимулид) в лечении ОА представляется рациональным как с теоретической (учитывая оригинальный механизм действия — ингибция ИЛ1), так и с практической точки зрения, что позволяет рассматривать их как препараты выбора при лечении ОА.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011;326.
2. Лыгина Е.В. Хондропротекторы в лечении остеоартроза. *Совр ревматол* 2012;2:59–64.
3. Smith M.M., Ghosh P. Osteoarthritis: Current status and future directions. *APLAR, J Rheum* 1998;2:27–53.
4. Балабанова Р.М. Роль интерлейкина 1 при остеоартрозе и возможности его блокирования. *Совр ревматол* 2011;1:58–62.
5. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрлес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяции взрослого населения России и США. *Науч-практ ревматол* 2008;4:4–13.
6. Чичасова Н.В. Лечение хронических заболеваний суставов. *Совр ревматол* 2012;2:89–98.
7. Pincus T. Clinical evidence for osteoarthritis as an inflammatory disease. *Cur Rheum Rep* 2001;3:524–34.
8. Mastbergen S.C., Bijlsman J.W., Lafeber F.P. Synthesis and release of human cartilage matrix proteoglycans are differently regulated by nitric oxide and prostaglandin E2. *Ann Rheum Dis* 2008;67:52–8.
9. Ren K., Torres R. Role of IL-1 beta during pain and inflammation. *Brain Res Rev* 2009;60:57–64.
10. Mendes A.F., Caramona M.M., de Carvalho A.P. et al. Diacerein and Rhein reduce the ICE-induced IL-1b -induced nuclear factor- kappa B activation by inhibiting the degradation of inhibitor kappa B -alfa. *Pharmacol Toxicol* 2002;91:22–8.
11. Nguyen M., Dougades M., Berdah L. et al. Diacerein in the treatment of hip osteoarthritis. *Arthr Rheum* 1994;37:529–36.
12. Lequesne V., Berdah L., Gurentes I. Efficacy and tolerability of Diacerein in the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Rev Prat* 1998;48:31–5.
13. Louthrenoo W., Nilganuwong S., Aksaranugraha S. et al. Efficacy and safety of Diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee. A randomized, multicenter, double-blind, piroxicam-controlled, parallel-group, phase III study. *Abstr. APLAR*, 2004;186.
14. Pelletier J.P., Yaron M., Haraoui B. Efficacy and safety of Diacerein in osteoarthritis of the knee. *Arthr Rheum* 2000;43:2339–48.
15. Рачин А.П. Доказательная фармако-аналитика терапии остеоартроза. *Фарматека* 2007;19:81–6.
16. Егорова О.Н., Белов Б.С., Балабанова Р.М. и др. Мелоксикам: перспективы применения при узловой эритеме. *Совр ревматол* 2010;1:41–4.
17. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М.: Литтерра, 2003;800 с.
18. Ушкалова Е.А. Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства — новый взгляд на эффективность и безопасность. *Фарматека* 2004;7: 26–33.
19. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009; 168 с.
20. Simon D.L., Botting R.M., Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition.

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Pharmacol Rev 2004;56:387–437.

21. Warner T.D., Mitchel J.A.

Cyclooxygenase: new isoforms, new inhibitors and new lessons from clinic. FASEB J 2004;18:790–804.

22. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М.: М-Сити, 1996;345 с.

23. Барскова В.Г. Значение для клинической практики свойств нимесулида, не связанных с подавлением циклооксигеназы-2. Cons Med 2009;9:96–100.

24. Каратеев А.Е. Нимесулид: вопросы безопасности и возможность длительного применения. Фарматека 2009;4:17–25.

25. Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors. J.R. Vein, R.M. Botting (eds). London: William Harvey Press: 524–40.

26. Ferreira S.H. The role of interleukins and nitric oxid in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics. Drugs 1993;46(Suppl 1):1–9.

27. Pelletier J.P., Mineau F., Fernandes J.C. et al. Two NSAIDs, nimesulide and naproxen, can reduce the synthesis of urokinase and IL-6 while increasing PAI-1, in human OA synovial fibroblasts. Clin Exp Rheum 1997;15:393–98.

28. Barracchini A., Franceschini N., Amicosante G. et al. Can non-steroidal anti-inflammatory drugs act as metalloproteinase modulators? An in-vitro study of inhibition of collagenase activity. J Pharm Pharmacol 1998;50:1417–23.

29. Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные. РМЖ 2001;15:6–8.

30. Pochobraskey M., Mele G., Beretta A. et al. Post-marketing survey of nimesulide in

the short-term treatment of osteoarthritis. Drug Exp Clin Res 1991;17:197–204.

31. Locker P., Pawlowski C., Friedrich I. et al. Double-blind, randomised, multi-centre clinical study evaluating the efficacy and tolerability of nimesulide in comparison with etodalac in patients suffering from osteoarthritis of the knee. Eur J Rheum Inflamm 1994;14(2):29–38.

32. Насонова В.А., Каратеев А.Е. Применение нимесулида в ревматологии. Трудн пациент 2010;6–7.

33. Huskisson E., Macciocchi A., Rahlfs V., et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study. Curr Ther Res 1999;60:253–65.

34. Krieger W., Korff K., Ehrlich J. et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. Int J Clin Pract 2001;55(8):510–4.

## Сравнительный фармакоэкономический анализ применения препарата Бонвива® (ибандронат) с целью профилактики переломов при постменопаузальном остеопорозе

Е.А. Пядушкина<sup>1</sup>, К.В. Герасимова<sup>2</sup>, С.В. Горяйнов<sup>1</sup>, В.В. Омеляновский<sup>1</sup>,  
М.В. Авксентьева<sup>1</sup>, И.С. Крысанов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, <sup>2</sup>Факультет управления и экономики здравоохранения ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва

**Цель исследования** — фармакоэкономический анализ применения пероральной (таблетка 150 мг 1 раз в месяц) и инъекционной (раствор для внутривенного болюсного введения 3 мг в 3 мл 1 раз в 3 мес) форм ибандроната у пациенток с постменопаузальным остеопорозом (ОП).

**Материал и методы.** С использованием метода «минимизации затрат» рассчитаны различия в затратах на применение пероральных форм ибандроната, алендроната и стронция ранелата в течение 1 года у пациенток с постменопаузальным ОП. С позиции стационара проанализировано влияние на бюджет применения бисфосфонатов (ибандроната и золедроновой кислоты) для внутривенного введения у пациенток с ОП. В модели-калькуляторе на базе программного обеспечения Microsoft Excel рассчитано, как меняются расходы медицинской организации при различных долях препаратов (ибандронат и золедроновая кислота) в структуре закупок. Учитывались затраты на терапию бисфосфонатами (ибандронат и золедроновая кислота), сопутствующую терапию (препараты кальция и витамина D), расходные материалы и терапию нежелательных явлений (НЯ) вследствие применения бисфосфонатов с учетом частоты развития НЯ.

**Результаты исследования.** Среди пероральных препаратов ибандронат является более экономически выгодным по сравнению с алендронатом и стронция ранелатом: разница в затратах на лечение составила 7090,02 и 7334,31 руб. на 1 пациента в год соответственно в пользу ибандроната. Назначение только ибандроната для внутривенного введения в стационарных условиях по сравнению с реальной практикой назначений, определенной на основе данных ЦМИ «Фармэксперт» о закупках в госпитальном сегменте (30% ибандроната и 70% золедроновой кислоты) значительно уменьшает расходы стационара, при этом экономия составит 185 416,06 руб. в год (при выполнении инъекций 20 пациентам). При 100% использовании ибандроната можно дополнительно обеспечить инъекциями бисфосфонатов 39 пациентов в условиях стационара без дополнительных затрат.

**Ключевые слова:** остеопороз, ибандронат, бисфосфонаты, стронция ранелат, анализ минимизации затрат, анализ влияния на бюджет.

**Контакты:** Виталий Владимирович Омеляновский [vinaka@yandex.ru](mailto:vinaka@yandex.ru)