

# Новітні підходи в лікуванні остеоартриту: сучасний стан проблеми

Наприкінці 2019 р. у Києві відбулася масштабна подія у сфері ревматології – науково-практична конференція «Ревматологічні хвороби – сучасні проблеми лікування та забезпечення моніторингу». В межах заходу були розглянуті питання коморбідності у ревматології, методологічні аспекти встановлення діагнозу та формування прогнозу, концепції лікування запальних захворювань суглобів, біологічної та імунomodуючої терапії. Тему сучасного підходу в терапії остеоартриту (ОА) висвітлює завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), д. мед. н., професор Олег Борисович Яременко.



О.Б. Яременко

На початку лекції професор наголосив, що, згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, понад 50% усіх лікарських засобів призначають та відпускають неналежним чином. Зокрема, має місце надмірне використання ін'єкцій, коли більш доречно приймати ліки перорально. Це свідчить про те, що міф, ніби ін'єкційне введення ліків є дієвішим за таблетки, поширений не лише в Україні.

Внаслідок укорінення даної інформації у свідомості пацієнтів, останні змушені перебувати у стаціонарах лікарень тоді, коли цього можна уникнути. Своєю чергою це не лише створює певні економічні та соціальні незручності для хворого, але й суттєво збільшує фінансове навантаження на державу.

Яскравим прикладом недоцільного призначення ін'єкційних форм препаратів є використання внутрішньом'язового введення диклофенаку. Відомо, що диклофенак спричиняє пошкодження органів опосередковано за рахунок пригнічення циклооксигенази або активації метаболітів, що викликають клітинний стрес, специфічні імунні реакції та погіршують мітохондріальні функції. Це призводить до формування шлунково-кишкових ерозій та кровотеч, ураження ниркових каналців.

Однак безпосередня травматизація тканин після внутрішньом'язової ін'єкції диклофенаку зумовлена його прямою цитотоксичністю на м'язову тканину. Це пов'язано з активацією каспаз (ферментів, що розщеплюють білок при апоптозі, некрозі тощо), що призводить до руйнації ДНК та деградації клітин.

Локальна токсичність диклофенаку може бути опосередкована рН залежною розчинністю препарату. Частинки диклофенаку осідають у місці ін'єкції навіть після незначного зниження рН, викликаного місцевим ушліщенням тканин, нерівновагою іонів або запальними змінами, що призводить до тривалішого впливу на уражену ділянку та подовження місцевої токсичності. Як було продемонстровано в нещодавньому опублікованому дослідженні, після внутрішньом'язового введення диклофенаку рівень креатинінази (маркер пошкодження м'язової тканини) у крові підвищувався у 8 разів вже через вісім годин після введення препарату та повернувся до норми лише через шість тижнів. Незважаючи на пошкодження тканин, підтверджене на магнітно-резонансній томографії, не було скарг на біль у місці ін'єкції, що пов'язано з місцевою анестезуючою дією диклофенаку (Probst et al., 2017).

Чи існує гідна за ефективністю та безпечніша альтернатива у сфері знеболення? Відповідно до даних кокранівського огляду, в якому було проаналізовано 350 досліджень за участю 45 тис. пацієнтів, 46 знеболювальних препаратів та їхніх комбінацій, за силою анагетичної активності першу позицію посів еторикоксиб, що конкурував лише з наркотичними анальгетиками. Це зумовлено тим, що терапевтично значуща концентрація препарату в крові підвищується вже через 24 хвилини (встановлено для дози 120 мг) після приймання та досить швидко досягає пікових концентрацій як у тканинному екссудаті, так і в цереброспінальній рідині.

Згідно з результатами дослідження, у пацієнтів з ОА колінних суглобів еторикоксиб значно зменшував периферичну

та центральну сенситизацію, а також зводив до мінімуму ефект часової сумачі болю. Застосування препарату супроводжувалося поліпшенням клінічних показників, причому виразніший позитивний вплив спостерігався у хворих із високими ознаками центральної сенситизації (Arendt-Nielsen et al., 2016).

Порівняно з іншими нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), еторикоксиб володіє найбільшим відсотком проходження через гематоенцефалічний бар'єр, адже має найменший коефіцієнт зв'язування з альбуміном (таблиця).

Таблиця. Коефіцієнт зв'язування з альбуміном у різних НПЗП\*

Назва препарату	% зв'язування з альбуміном
Диклофенак	99,7
Кетопрофен	99
Ацеклофенак	99
Мелоксикам	99
Кеторолак	99
Напроксен	99
Індометацин	98
Целекоксиб	96
Еторикоксиб (Аркоксія)	92

Примітка: \* Дані наведені згідно з інструкціями для медичного застосування зазначених препаратів.

Тому ще один механізм дії еторикоксибу полягає у його здатності селективно інгібувати експресію та накопичення циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) в іпсилатеральних нейронах спинного мозку. Це сприяє зменшенню запалення та пригніченню виразного больового синдрому, одним із компонентів якого є периферична сенситизація (Samad et al., 2001).

На українському фармацевтичному ринку молекула еторикоксибу представлена у вигляді препарату Аркоксія®. Препарат є представником селективних інгібіторів ізоформ ЦОГ-2, яка утворюється виключно у вогнищі запалення. Аркоксія® виявляє найбільшу селективність щодо ЦОГ-2 серед НПЗП, що зумовлює не лише виразну знеболювальну, протизапальну та жарознижувальну дію, але й значно знижує ризик виникнення побічних ефектів із боку травної системи за рахунок відсутності інгібувального впливу на синтез захисних простагландинів шлунка.

## Висновки

- Актуальною на сьогодні проблемою є надмірне використання ін'єкцій, коли існує нагода приймати ліки перорально. Приклад нераціонального способу введення ліків – внутрішньом'язові ін'єкції диклофенаку.
- Існують дані, які свідчать про пряму цитотоксичну дію ін'єкції диклофенаку на м'язові клітини, що може маскуватися його місцевою анестезуючою дією.
- Альтернативою ін'єкціям є НПЗП із виразною анагетичною дією. Одним із таких кандидатів можна вважати еторикоксиб.
- До переваг еторикоксибу відносять:
  - швидкий початок дії (через 24 хв, для дози 120 мг);
  - тривалий ефект (24 години);
  - проникнення через гематоенцефалічний бар'єр за рахунок найменшого відсотка зв'язування з альбуміном;
  - доведений вплив на центральний та периферичний механізм суглобового болю;
  - високий профіль безпеки стосовно шлунково-кишкового тракту.
- Еторикоксиб доступний у зручних дозуваннях (60, 90 та 120 мг), що дає можливість підібрати дозу індивідуально для кожного пацієнта з огляду на інтенсивність больового синдрому та типу патології. Препарат застосовується один раз на добу й не потребує корекції дозування для літніх хворих та осіб зі ШКФ >30 мл/хв.

Підготувала Іванна Лемкалович

## Довідка «ЗУ»

Серед випробувань останнього часу із НПЗП цікавими є дані про можливість їхнього впливу на метаболізм хряща при ОА. Так, у дослідженні, проведеному Wen et al. та опублікованому в *Eur J Pain* (2020; 24: 209-222; <https://doi.org/10.1002/ejp.1478>), вивчали вплив еторикоксибу на розвиток ОА та супутні зміни в ноцицептивній поведінці (у лабораторних тварин). Для підтвердження даної інформації було проведено експеримент на щурах, в яких ОА моделювався шляхом резекції передньої хрестоподібної зв'язки (ACLТ) правого колінного суглоба.

Тварин було випадковим чином розподілено на шість груп:

- 1-ша група: не піддавалися операції чи лікуванню;
- 2-га група: проведено артротомію без ACLТ із застосуванням 0,1 мл фізіологічного розчину перорально;
- 3-тя група: виконано ACLТ із використанням 0,1 мл фізіологічного розчину перорально;
- 4-та група: проведено ACLТ, застосування 6,7 мг/кг еторикоксибу шляхом перорального прийому тричі на тиждень протягом 12 тижнів поспіль, починаючи з 8-го тижня після операції;
- 5-та група: терапія аналогічна 4-й групі за винятком того, що доза еторикоксибу становила 33,3 мг/кг;
- 6-та група: застосування еторикоксибу по 33,3 мг/кг для перевірки переносимості.

У процесі дослідження оцінювали якість больових поведінкових тестів до операції та через кожні три тижні до 21-го тижня після неї. Вимірювали вторинну механічну алодинію, рівень розподілу ваги між задніми лапами та зміну ширини колінного суглоба. Також був використаний імуногістохімічний аналіз з метою вивчення впливу еторикоксибу на експресію TGF- $\beta_1$  та фактор росту нейронів (NGF) у хондроцитах суглобового хряща. TGF- $\beta_1$  – трансформуючий фактор росту, що індукує вироблення тканинного інгібітора матричної металопротеїнази (MMPs). Він знижує експресію та секрецію колагенів, які здатні руйнувати хрящову тканину.

NGF – це білок, який сприяє росту аксона, активації периферичних нейронів та пов'язаний із виникненням сенситизації. У пацієнтів із запальними або дегенеративними ревматичними захворюваннями, зокрема ОА, ревматоїдним артритом та спондилоартритом, у синовіальній рідині уражених суглобів виявляють підвищений рівень NGF. NGF надмірно виражений на остеохондральному стикі в пацієнтів з ОА, що призводить до неорганізованої іннервації раніше аневрального хряща та периферичної сенситизації.

За результатами описаного вище дослідження було показано, що на тлі лікування еторикоксибом значно знижувався рівень NGF та підвищувався – TGF- $\beta_1$ -позитивних клітин у колінному хрящі в групах з експериментальним остеоартритом (ACLТ). При оцінюванні вторинної механічної алодинії зусилля, необхідне для відсмикування задньої лапи у групі ACLТ із застосуванням еторикоксибу, було значно вищим порівняно з групою ACLТ без лікування через 12, 15, 18 та 21 тиждень після операції. Розподіл ваги опору правої лапи у всіх досліджуваних тварин протягом спостереження значно не відрізнявся, однак кращі результати спостерігались у групах, де використовували еторикоксиб.

При оцінці зміни ширини колінного суглоба у тварин зі змодельованим ОА було відмічено, що у групах із застосуванням еторикоксибу в дозах 6,7 та 33,3 мг/кг ширина суглоба була вдвічі меншою порівняно із групою ACLТ без еторикоксибу, причому ця різниця збільшувалася з часом (від 12-го до 21-го тижнів). Відповідно до гістопатологічного аналізу хряща колінного суглоба щурів, зразки груп із використанням еторикоксибу по 6,7 мг/кг показали легкі нерівності поверхневого шару, фібриляцію, тріщини в поверхневому шарі хряща та незначну дифузну гіперклітинність у передній та радіальній зонах. Натомість, у тварин, яким не давали препарат (ACLТ без еторикоксибу), виявляли значне пошкодження хрящової поверхні (зменшення товщини хряща, зникнення клітин поверхневого шару, тріщини, що поширюються на перехідну та променеву зони, і гіпоцелюлярність хондроцитів у перехідній та променевій зонах).

Таким чином, у результаті проведеного дослідження було встановлено, що:

- у групах з експериментальним ОА, в яких застосовували еторикоксиб, спостерігався значно нижчий ступінь дегенерації хряща, ніж при отриманні плацебо;
  - дослідження ноцицептивної поведінки показало значне покращення у групах з ACLТ + еторикоксиб порівняно з лише ACLТ;
  - еторикоксиб послаблював експресію NGF та збільшував експресію TGF- $\beta_1$  у хрящі, ураженому ОА.
- Дослідники дійшли висновків, що пероральний прийом еторикоксибу на моделі ACLТ:
- послаблював розвиток ОА;
  - знижував ноцицепцію;
  - модулював метаболізм хондроцитів, пригнічуючи експресію NGF та збільшуючи експресію TGF- $\beta_1$ .

З огляду на отримані дані можна говорити про новий механізм знеболювальної дії еторикоксибу та його хондропротекторні властивості.

# Аркоксія®<sup>†</sup>

(еторикоксиб, МСД)

ЕФЕКТИВНИЙ КОНТРОЛЬ БОЛЮ<sup>1</sup>

більш ніж  
у 112 країнах світу<sup>2</sup>



## ПОТУЖНИЙ ІНГІБИТОР ЦОГ-2 З ПЕРИФЕРИЧНОЮ ТА ЦЕНТРАЛЬНОЮ ДІЄЮ<sup>3,4</sup>

**Вибіркова інформація з безпеки препарату Аркоксія®<sup>5</sup>.** Склад: 1 таблетка містить 60 мг, 90 мг, 120 мг еторикоксибу. **Характеристика.** Аркоксія® - це нестероїдний протизапальний препарат - селективний інгібітор циклооксигенази-2 в рамках клінічного діапазону доз. **Показання.** Симптоматична терапія при остеоартриті, ревматоїдному артриті, анкілозуючому спондиліті, а також при болю і ознаках запалення, пов'язаних із гострим подагричним артритом. Нетривале лікування помірного післяопераційного болю, пов'язаного зі стоматологічними операціями. **Протипоказання.** Препарат Аркоксія® протипоказаний: при гіперчутливості до діючої або будь-якої допоміжної речовини препарату; при активній пептичній виразці або активній шлунково-кишкової кровотечі; пацієнтам, у яких виникав бронхоспазм, гострий риніт, назальні поліпи, ангіоневротичний набряк, кропив'янка або інші алергічні реакції після застосування ацетилсаліцилової кислоти або НПЗП, включаючи інгібітори ЦОГ-2 (циклооксигексаназа-2); у період вагітності та годування груддю; при тяжких порушеннях функції печінки; якщо розрахований нирковий кліренс креатиніну < 30 мл/хв; дітям віком до 16 років; при запальних захворюваннях кишечника; при застійній серцевій недостатності; пацієнтам з артеріальною гіпертензією, у яких показники артеріального тиску постійно вищі за 140/90 мм рт. ст. та недостатньо контролюються; при діагностованій ішемічній хворобі серця, захворюваннях периферичних артерій та/або цереброваскулярних захворюваннях. **Спосіб застосування та дози.** Препарат Аркоксія® застосовують перорально. Конкретні дози вказані в Інструкції для медичного застосування препарату. **Побічні реакції** (дуже часто:  $\geq 1/10$ , часто:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/100$ ): альвеолярний остит, гастроентерит, інфекції верхніх дихальних шляхів та сечовивідного тракту, набряки/затримка рідини, запаморочення, головний біль, серцебиття, аритмія, гіпертензія, бронхоспазм, біль у животі, запор, метеоризм, гастрит, печія/кислотний рефлюкс, діарея/дискомфорт в ділянці епігастрія, нудота, блювання, езофагіт, виразки в ротовій порожнині, підвищення АЛТ, підвищення АСТ, ехімоз, астения/втома, грипоподібні симптоми. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Пацієнти, у яких під час застосування еторикоксибу виникає запаморочення, вертиго або сонливість, не повинні керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами. **Запобіжні заходи/особливості застосування.** Клінічні дослідження вказують на те, що використання селективних інгібіторів ЦОГ-2 може бути пов'язане з ризиком виникнення тромботичних ускладнень (особливо інфаркту міокарда та інсульту) в порівнянні з плацебо та деякими НПЗП. Також, як і при використанні інших препаратів, які пригнічують синтез простагландинів, затримка рідини, набряки і артеріальна гіпертензія спостерігалися у пацієнтів, що приймали еторикоксиб. Еторикоксиб, особливо у великих дозах, може призводити до більш часті і сильної артеріальної гіпертензії в порівнянні з деякими іншими НПЗП та селективними інгібіторами ЦОГ-2. Про серйозні реакції гіперчутливості (а саме, анафілаксію і ангіоневротичний набряк) повідомлялось у пацієнтів, які використовують еторикоксиб. Препарат Аркоксія® в таблетках містить лактозу. Пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні застосовувати цей препарат. **Категорія відпуску.** За рецептом.

<sup>†</sup> - зареєстрована торгова марка Merck Sharp & Dohme Corp. 1. Мається на увазі доведена протибольова ефективність при остеоартриті, ревматоїдному артриті, гострому подагричному артриті та анкілозуючому спондиліті, згідно інструкції для медичного застосування (розділ Ефективність)<sup>5</sup>. 2. Внутрішні дані компанії MSD. 3. А.Е. Каратеев, Еторикоксиб — новий селективний інгібітор циклооксигенази-2, Современная ревматология №2, 2009. 4. Адаптовано из Lars Arendt-Nielsen et al., Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis, PAIN 157 (2016) 1634–1644. 5. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Аркоксія®, UA/10704/01/01-04. Даний матеріал призначений лише для фахівців охорони здоров'я та для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів і друку в спеціалізованих медичних журналах (виданнях). MSD не рекомендує застосовувати продукти з метою, які відрізняються від тих, які описані в інструкції по застосуванню даного препарату. Перед призначенням будь-якого препарату, згаданого у цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції. Якщо у вас з'явилися питання щодо продуктів MSD, звертайтеся до нас за адресою: МСД Україна, БЦ «Горизонт Парк», вул. Миколи Амосова, 12, 3-й поверх, Київ, Україна, 03038, або звертайтеся за адресою [medinfo@merck.com](mailto:medinfo@merck.com). Зателефонувати: тел. +38 (044) 393 74 80, факс: +38 (044) 393 74 81. Написати: [medinfo@merck.com](mailto:medinfo@merck.com). © 2019 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. UA-CXB-00009. Матеріал затверджений для друку: листопад 2019 р. Матеріал дійсний до: квітень 2020 р.