

Сучасні можливості оптимального лікування суглобового болю

3-5 березня в онлайн-форматі відбувся IX Всеукраїнський конгрес «Профілактика. Антиейджинг. Україна». З-поміж низки актуальних медичних проблем, висвітлених під час цього надзвичайно цікавого міждисциплінарного заходу, значна увага була приділена веденню пацієнтів із больовими синдромами різного генезу. Зокрема, сучасне наукове підґрунтя та практичні аспекти медикаментозного усунення суглобового болю в пацієнтів із хронічними артропатіями докладно розглянув у своїй доповіді відомий вітчизняний експерт у галузі ревматології, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Борисович Яременко.



О.Б. Яременко

– Суглобовий біль – це одна з найактуальніших клінічних проблем у практиці сімейних лікарів, терапевтів і ревматологів. Як клініцисти, так і самі пацієнти завжди прагнуть до максимально ефективного та безпечного лікування суглобового болю. Як відомо, найпоширенішою причиною виникнення суглобового болю є остеоартрит (ОА). Під час проспективного дослідження SORT (Conaghan P.G. et al., 2015), яке проводилося в 6 європейських країнах, вивчалася ефективність усунення болю в колінних суглобах у пацієнтів з ОА (n=1187, вік ≥ 50 років, в умовах реальної клінічної практики). Критерієм неадекватного контролю болю (НКБ) у цьому дослідженні було його збереження на рівні >40 мм за 100-міліметровою візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) згідно з оцінкою пацієнта. Як довели отримані результати, в 54% пацієнтів з ОА спостерігався НКБ; хворі відчували постійний біль на тлі застосування стандартних доз пероральних знеболювальних лікарських засобів із різних фармакотерапевтичних груп (нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), парацетамолу, опіоїдів тощо). Водночас НКБ асоціювався зі значною втратою функціональності та гіршою якістю життя. Отже, результати цього дослідження вкотре підтвердили, що питання стосовно обрання найефективнішого знеболювального препарату для пацієнтів із суглобовим болем є надзвичайно актуальним у реальній клінічній практиці.

Як свідчать висновки Кокранівського огляду 350 досліджень за участю загалом 45 тис. пацієнтів (Moore R.A. et al., 2011), найвищу позицію в рейтингу аналгетичної активності однократної дози посідає НПЗП еторикоксиб у дозі 180-240 мг (доза, вищі за рекомендовані інструкцією до застосування), на другому місці – комбінація наркотичного аналгетику оксикодону (10 мг) із парацетамолом (500 мг), на третьому – еторикоксиб у дозі 120 мг. Деякий час природа такої переваги еторикоксибу (порівняно з іншими НПЗП) була незрозумілою, оскільки всі НПЗП мають принципово однаковий механізм дії, що полягає в пригніченні запалення завдяки інгібуванню ферменту циклооксигенази 2 типу (ЦОГ-2). Проте останніми роками з'явилися дані досліджень, які довели, що в механізмі формування хронічного суглобового больового синдрому в близько 70% пацієнтів вагому роль має не лише периферична, а й центральна сенситизація – ЦС (Arendt-Nelson L. et al., 2016). Якщо периферична сенситизація являє собою збільшення чутливості полімодальних больових рецепторів під дією запалення, то під ЦС розуміють збільшення чутливості сенсорних нейронів (насамперед задніх рогів спинного мозку) під дією больової імпульсації від периферичних больових рецепторів (наприклад, суглобів). Одним із молекулярних механізмів ЦС є збільшення вироблення простагландину E_2 (PgE_2) в спинному мозку під впливом ЦОГ-2 (Arendt-Nelson L. et al., 2016).

Для виявлення феномена ЦС використовують такі її клінічні ознаки, що визначаються під час кількісного сенсорного тестування (Arendt-Nelson L. et al., 2016):

- розширена гіперчутливість – поява підвищеної чутливості до болю в ділянці, що розташована на відстані від ураженого суглоба;
- посилена часова сумація – підвищення інтенсивності болю при послідовних натисканнях на одну точку через рівні проміжки часу (наприклад, цикл із 5-10 натискань що 2 с).

Клінічне значення терапевтичного впливу на феномен ЦС було продемонстровано в дослідженні, проведеному L. Arendt-Nelson і співавт. (2016), під час якого було доведено, що еторикоксиб (Аркоксія®) чинив подвійний механізм аналгетичної дії за рахунок пригнічення як центрального, так і периферичного механізму формування болю. Еторикоксиб продемонстрував досить значну вираженість впливу саме на центральні механізми реалізації знеболення, котре безпосередньо залежить від проникнення препарату в спинний мозок.

Наразі встановлено, що простагландини чинять вплив уздовж усього ноцицептивного шляху, в т. ч. у спинному мозку, де реалізується дія як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2 (Kvien T. K. et al., 2015). Здатність НПЗП реалізувати центральний ефект шляхом проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) є змінною та залежить від різних характеристик препарату, як-от розмір молекули, розчинність у ліпідах і здатність зв'язуватися з білками плазми крові (Kvien T. K. et al., 2015). Еторикоксиб продемонстрував здатність проникати до центральної нервової системи, що забезпечує створення значущих концентрацій препарату в спинномозковій рідині (Kvien T. K. et al., 2015; Renner B. et al., 2010). Завдяки цьому еторикоксиб (Аркоксія®) чинить свій знеболювальний ефект і за межами рівня суглобів, впливаючи на пластичність відповіді нервової системи як на периферичному, так і на центральному рівні (Kvien T. K. et al., 2015).

Як відомо, НПЗП зв'язуються з білками крові, що ускладнює їх проникнення крізь ГЕБ. Тільки вільна (не зв'язана з білками плазми крові) фракція НПЗП здатна проникати крізь ГЕБ (Lucas S., 2016). Виявилося, що не зв'язана з альбумінами плазми крові фракція є найбільшою саме в еторикоксибу (порівняно з іншими НПЗП), що становить 8%, тоді як у мелоксикаму – 1%, а в диклофенаку – 0,3%. Це забезпечує можливість проникнення через ГЕБ і реалізацію впливу цього препарату на феномен ЦС. З огляду на ці дані стає зрозумілішою оцінка знеболювальної ефективності еторикоксибу в пацієнтів з ОА та недостатньою відповіддю на інші НПЗП, яку в 2010 р. дали Н.-У. Lin і співавт. під час проведення в умовах реальної клінічної практики багатоваріантного проспективного відкритого рандомізованого клінічного дослідження. Пацієнтів (n=500), у яких не вдавалося усунути больовий синдром на тлі застосування протягом 4 тиж НПЗП (мелоксикаму, етодолаку, целекоксибу, дикло-

фенаку, набуметону, напроксену) чи парацетамолу (рівень болю за ВАШ ≥ 40 мм), переводили на прийом еторикоксибу в дозі 60 мг/добу. Виявилося, що після переходу на терапію еторикоксибом у зазначеній дозі $\frac{2}{3}$ пацієнтів (66%) повідомили про клінічно значуще зменшення болю за WOMAC ($\geq 30\%$). Ці результати вказали на наявність у препараті Аркоксія® потужного знеболювального ефекту, ймовірно, опосередкованого особливими механізмами впливу на формування болю, а дослідження подальших років конкретизували їх, установивши вплив препарату на феномен ЦС.

Схоже дослідження було проведено (Huang W.-N., Tsa T.K., 2018) за участю пацієнтів старечого віку (79-96 років) з ОА та недостатньою відповіддю на попереднє застосування традиційних НПЗП або опіатів протягом 4 тиж. Після 4-тижневого курсу прийому еторикоксибу (Аркоксія®) в дозі 60 мг/добу пацієнти відзначили значне зменшення суглобового болю (в 4,5 рази, оцінка за WOMAC; $p < 0,001$), покращення функції суглобів (у 2 рази, оцінка за WOMAC; $p = 0,020$), зменшення скутості в суглобах (у 2 рази, оцінка за WOMAC; $p = 0,068$), а також значуще поліпшення якості життя (за TSQM). Водночас лікування еторикоксибом характеризувалося хорошою переносимістю та високим профілем безпеки.

Безумовно, заслуговують на увагу й результати прямої порівняльної оцінки ефективності та безпеки еторикоксибу (60 мг/добу) та мелоксикаму (15 мг/добу) в лікуванні хворих на гонарtrit (Заводовский Б.В. и соавт., 2016). Під час постреєстраційного відкритого проспективного порівняльного рандомізованого дослідження було обстежено 40 пацієнтів із первинним ОА колінних суглобів віком 37-75 років. Обидва препарати приймали протягом 4 тиж; оцінка ефективності проводилася за допомогою визначення функціонального індексу WOMAC за ВАШ. Як засвідчили отримані результати, застосування обох препаратів забезпечило зниження індексу WOMAC, гостроти захворювання та зменшення вираженості больового синдрому. Проте швидкість розвитку та повнота аналгетичного ефекту виявилися достовірно вищими на тлі прийому еторикоксибу. На тлі прийому мелоксикаму відзначали менш виражене зменшення скутості в суглобах і недостатній знеболювальний ефект. Кількість зареєстрованих небажаних явищ була однаковою в обох групах. Отримані результати дали дослідникам змогу зробити висновок про те, що ефективність препарату Аркоксія® (еторикоксиб) у дозі 60 мг/добу перевищує таку в мелоксикаму в дозі 15 мг/добу. Було виявлено статистично значущі відмінності між мелоксикамом і еторикоксибом у вираженості протизапальної й аналгетичної активності, а також у швидкості розвитку знеболювального ефекту. Пояснюючи отримані результати, автори дослідження вказують на те, що в останніх роботах із вивчення хронічного болю та механізмів сенситизації продемонстровано, що лише селективні інгібітори

ЦОГ-2 (на відміну від традиційних НПЗП) можуть блокувати вироблення простагландинів на пізніх стадіях гіперзбудливості спінальних нейронів. Саме можливість впливу на больовий синдром через центральні механізми модуляції болю дає еторикоксибу змогу чинити вираженішу знеболювальну дію (порівняно з іншими НПЗП).

Другою складовою ефективності НПЗП (не менш важливою, ніж їхня знеболювальна активність) є вплив на запальний компонент формування больового синдрому. Ще з 80-х років минулого сторіччя еталонним високоефективним протизапальним препаратом для лікування подагричного артриту, котрий є найяскравішим прикладом нейтрофільного запального артриту, традиційно вважався індометацин. Проте нещодавно було проведено відкрите рандомізоване контрольоване дослідження (Xu L. et al., 2016), у якому встановили, що еторикоксиб у дозі 120 мг/добу був еквівалентний індометацину (150 мг/добу) та преднізолону (35 мг/добу) щодо усунення болю, скутості, еритеми й набряку, спричинених гострим подагричним артритом (n=113). Ще в одному дослідженні з оцінки терапевтичної ефективності й переносимості еторикоксибу та диклофенаку в пацієнтів з ОА колінних або кульшових суглобів (Zacher J. et al., 2003) було продемонстровано, що мінімальна доза еторикоксибу (60 мг/добу) за рівнем протизапальної дії була еквівалентною максимальній добовій дозі диклофенаку (150 мг/добу).

Крім високої ефективності, наріжним каменем оптимального застосування НПЗП є їхня безпека. Як добре відомо, найчастіші побічні ефекти цих лікарських засобів – НПЗП-гастропатії та НПЗП-ентеропатії. Зокрема, при постійному прийомі НПЗП досить часто формуються ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, котрі можуть ускладнюватися перфорацією та кровотечами. Ці несприятливі гастроінтестинальні ефекти асоційовані з небажаним інгібуванням ЦОГ 1 типу, що відповідає за захист слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Отже, в цьому сенсі НПЗП є безпечнішим тоді, коли селективніше впливає на ЦОГ-2 (порівняно з ЦОГ-1). Результати лабораторних досліджень, під час яких *in vitro* вивчали напівмаксимальні інгібувальні концентрації (IC₅₀) НПЗП, засвідчили, що еторикоксиб (Аркоксія®) в 106 разів сильніше впливає на ЦОГ-2 порівняно зі впливом на ЦОГ-1, тобто Аркоксія® є специфічним інгібітором ЦОГ-2, селективність якого в рази перевищує таку інших НПЗП, у т. ч. целекоксибу та рофекоксибу (Riendeau D. et al., 2001). Це було підтверджено й у декількох клінічних дослідженнях, зокрема під час вивчення селективності еторикоксибу щодо ЦОГ-2 шляхом оцінки впливу препарату на синтез простагландинів у пробах цільної крові та в біоптатах слизової оболонки шлунка. Було встановлено, що еторикоксиб (Аркоксія®) в дозі 120 мг/добу не впливав на синтез гастропротектор-

ного PGE₂ і був у цьому сенсі зіставним із плацебо, тоді як неселективний НПЗП напроксен достовірно знижував його синтез (Dallob A. et al., 2003). Згодом це знайшло вагоме клінічне підтвердження: за даними метааналізу, виконаного X. Feng і співавт. (2018), встановлено, що, на відміну від диклофенаку та напроксену, селективний інгібітор ЦОГ-2 еторикоксиб (Аркоксія®) не збільшував гастроінтестинальних ризиків і був зіставним із плацебо.

Важливим аспектом безпеки НПЗП, який активно обговорюють із часу появи на світовому фармацевтичному ринку рофекоксибу, є кардіоваскулярні ризики, зокрема ризик розвитку інфаркту міокарда й інсульту. Певний час ці ризики пов'язували із селективним пригніченням ЦОГ-2 в ендотелії судин і зниженням дезагрегантної активності, але пізніше було доведено, що вони пов'язані з самою молекулою рофекоксибу, а також із деякими іншими механізмами, зокрема з інтенсивністю утворення окиснених форм ліпопротеїнів низької щільності. Отримані протягом останніх років результати клінічних досліджень за участю значної кількості пацієнтів підтвердили правомірність такого погляду. Так, під час метааналізу 176 клінічних досліджень (van Walsem A. et al., 2015), у якому порівнювали ефективність, безпеку та переносимість диклофенаку, ібупрофену, напроксену, целекоксибу й еторикоксибу в пацієнтів з ОА та ревматоїдним артритом, встановлено, що всі зазначені препарати є зіставними за частотою розвитку кардіоваскулярних і цереброваскулярних ускладнень (фатального та нефатального інфаркту міокарда, інсульту, периферичного артеріального тромбозу, тромбозу периферичних вен, легеневої тромбоемболії, кардіоваскулярної смерті).

Цікавим як з наукового, так і з практичного погляду є питання про вплив різних НПЗП на метаболізм хрящової тканини. Відомо, що, на відміну від парацетамолу, деякі НПЗП (індометацин, ібупрофен, напроксен) мають здатність негативно впливати на синтез хондроцитами глікозаміногліканів (House R.A., 2010), тобто вони можуть пригнічувати анаболічний компонент метаболізму хрящової тканини, прискорюючи катаболічні процеси. У цьому контексті досить цікавими й обнадійливими виявилися результати нещодавно завершеного експериментального дослідження Z.-H. Wen і співавт. (2019), у якому вивчали вплив еторикоксибу на прояви ОА та ноцицепцію в щурів. Зокрема, оцінювали динаміку зміни ширини колінних суглобів під час розвитку ОА, а також за допомогою імуногістохімічного аналізу вивчали вплив еторикоксибу на експресію трансформувального фактора росту-β (TGF-β) і фактора росту нерва (NGF) у хондроцитах суглобового хряща. На сьогодні TGF-β вважається одним із провідних хондропротекторних цитокінів при ОА, адже він знижує експресію та секрецію колагеназ й індукує вироблення тканинного інгібітора матричної металопротеїнази, тобто чинить антидеструктивний вплив на суглобовий хрящ.

Що стосується NGF, то він є білком, який сприяє росту аксонів й активації периферичних нейронів, а також пов'язаний із виникненням феномена «болючої сенситизації». У нормі суглобовий хрящ є аневральною, адже в ньому немає нервових закінчень. Однак у разі хронічних артропатій відбуваються патологічна неорганізована іннервація раніше аневрального хряща та формування периферичної сенситизації; відповідальним за цей патологічний процес вважається саме NGF. Підвищений рівень NGF виявляється в синовіальній рідині в пацієнтів із запальними чи дегенеративними захворюваннями, включаючи ОА, ревматоїдний артрит і спондилоартрит. Кількісний аналіз результатів вищезазначеного експериментального дослідження продемонстрував, що на тлі застосування еторикоксибу значно збільшувалася кількість TGF- β_1 -позитивних клітин у хрящі колінних суглобів щурів з експериментальним ОА ($p < 0,05$). З іншого боку, при застосуванні еторикоксибу водночас достовірно зменшувалася кількість NGF-позитивних хондроцитів у хрящі колінних суглобів у групах з експериментальним ОА. Отже, отримані під час цього дослідження результати засвідчили, що порівняно з плацебо еторикоксиб зменшував дегенерацію хряща та знижував ноцицепцію в щурів, а також послаблював експресію NGF і збільшував експресію TGF- β_1 у хрящі, ураженому ОА. Ці нові експериментальні дані надали інформацію про ще один важливий механізм реалізації знеболювальної активності еторикоксибу та його ходропротекторні властивості.

Отже, в реальній клінічній практиці, на жаль, не завжди вдається адекватно купірувати больовий

суглобовий синдром; більш ніж у половини хворих на ОА рівень контролю болю залишається на неприйнятному рівні, незважаючи на прийом знеболювальних засобів (Conaghan P.G. et al., 2015). Одним із методів покращення знеболення при застосуванні НПЗП можна вважати вплив на нещодавно виявлені додаткові механізми формування хронічного болю при ОА, зокрема на феномен ЦС і патологічну іннервацію суглобового хряща під впливом NGF. З огляду на тривале застосування НПЗП при хронічних артропатіях лікарям обов'язково слід урахувувати також профіль їхнього гастроінтестинального та кардіо-скульного ризику.

Препаратом вибору серед НПЗП при ОА може вважатися селективний інгібітор ЦОГ-2 другого покоління еторикоксиб (Аркоксія®) завдяки наявним на сьогодні науковим даним про такі його сприятливі властивості:

- > здатність пригнічувати центральну сенситизацію та патологічну іннервацію суглобового хряща;
- > здатність значно посилювати знеболювальний ефект за неефективності традиційних НПЗП;
- > виражена протизапальна активність;
- > здатність збільшувати рівень експресії TGF- β у хондроцитах, що може зменшувати руйнацію хряща (висновки експериментального дослідження);
- > зниження ризику виникнення гастроінтестинальних ускладнень при зіставних з іншими НПЗП серцево-судинних ризиках.

Підготувала **Вікторія Новікова**

Дана інформація підлягає демонстрації особисто зареєстрованим/ідентифікованим фахівцям у сфері охорони здоров'я в рамках розміщення в спеціалізованих ресурсах для таких фахівців. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які відкривають доступ до неї невизначеному колу осіб, заборонено. Дана інформація надана компанією Про-Фарма в якості професійної підтримки фахівцям охорони здоров'я. Інформація щодо будь-якого продукту може не повною мірою відповідати Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Будь ласка, ознайомтеся з повним текстом діючої Інструкції для отримання точної інформації або даних щодо продуктів, які розглядаються в публікації, до призначення лікарського засобу пацієнтам.

ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування. ©2021 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені.

Якщо у вас виникли питання з медичної інформації про продукти групи компаній ОРГАНОН, напишіть нам: dproc.ukraine.cis@organon.com. Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. +38044 4225070, www.pro-pharma.com.ua. ТОВ «Органон Україна», Проспект Перемоги, 53, м. Київ, Україна, 03067, тел. +38044 3922144, факс +38044 3903848.

Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів групи компаній Органон зателефонуйте нам +38044 4225072 або напишіть phv@pro-pharma.com.ua

Матеріал затверджено до розповсюдження: 10.06.2021

Матеріал придатний до: 09.06.2026

UA-CXB-110054

