



ОБЗОР

Мультимодальная терапия остеоартрита

III Всероссийская научно-практическая конференция «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях»

Обзор симпозиума 22 сентября 2023 г., Москва, Россия

Аннотация

В рамках III Всероссийской научно-практической конференции «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях» 22 сентября состоялся симпозиум, посвященный мультимодальной терапии остеоартрита (ОА). Ведущие российские эксперты обсудили результаты современных фундаментальных и практических аспектов ОА, проанализировали основные мировые тенденции контроля боли у таких пациентов с использованием медикаментозных и немедикаментозных подходов, представили новые данные по эффективности и безопасности различных классов анальгетических препаратов и хондропротекторов, обсудили значения базисной противовоспалительной терапии и медицинской реабилитации. Во время симпозиума представлены подробные данные о новой опции терапии ОА. Симпозиум проведен при поддержке ООО «Виастрис».

Ключевые слова: остеоартрит, скелетно-мышечная боль, анальгезия, хондропротекторы

Для цитирования: Мультимодальная терапия остеоартрита. III Всероссийская научно-практическая конференция «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях». Обзор симпозиума 22 сентября 2023 г. (Москва). Consilium Medicum. 2023;25(11):783–790.

DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202573

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

А.М. Ли́ла. Остеоартрит как глобальная проблема современности: современные подходы к терапии пациентов с остеоартритом

Александр Михайлович Ли́ла начал выступление с данных об эпидемиологии остеоартрита (ОА). Так, среди 1805 участников исследования Framingham Heart у взрослых в возрасте 63–94 лет распространенность рентгенологического ОА коленного сустава (ОАКС) составила 33%, а симптоматического ОАКС – 9,5%. По данным исследования распространенность как рентгенологического, так и симптоматического ОАКС увеличивалась с возрастом,

то есть с 7,6% у лиц моложе 70 лет по сравнению с 15,8% в популяции 80 лет и старше; рис. 1 [1]. Данные на 2023 г. показывают, что в Российской Федерации количество пациентов с рентгенологическим и симптоматическим ОА может составлять 14–16 млн человек [2]. Однако у пациентов с рентгенологически выявленным ОА зачастую отсутствуют жалобы. Следовательно, требуют ли лечения пациенты без болевого синдрома в анамнезе?

В настоящее время крайне сложно установить основной источник боли при различной локализации ОА. Хрящевая ткань не является источником болевого синдрома, только

Спикеры / Speakers

Ли́ла Александр Михайлович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии терапевтического факта ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», гл. внештатный специалист-ревматолог Минздрава РФ, засл. врач РФ

Алексеева Людмила Ивановна – д-р мед. наук, зав. отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. каф. ревматологии терапевтического факта ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Каратеев Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, зав. лаб. патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

Aleksandr M. Lila – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Liudmila I. Alekseeva – D. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Andrei E. Karateev – D. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology

Multimodal treatment of osteoarthritis: A review

III All-Russian Scientific and Practical Conference "Musculoskeletal Pain in Rheumatic Diseases"

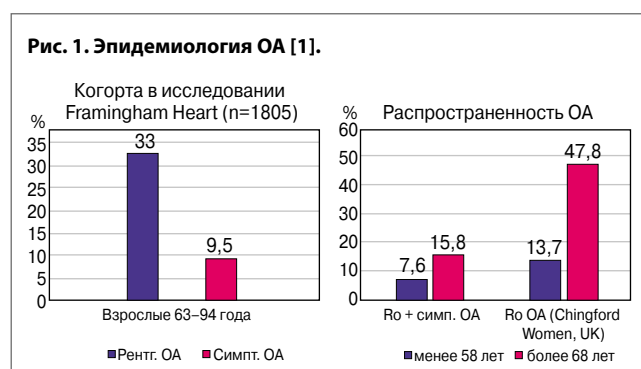
Review of the Symposium on September 22, 2023, Moscow, Russia

Abstract

As part of the III All-Russian Scientific and Practical Conference "Musculoskeletal Pain in Rheumatic Diseases," a symposium on multimodal therapy of osteoarthritis (OA) was held on September 22. Leading Russian experts discussed the results of modern fundamental and practical aspects of OA, analyzed the main world trends in pain control in such patients using drug and non-drug approaches, presented new data on the efficacy and safety of various classes of analgesics and chondroprotective agents, discussed the roles of disease-modifying anti-inflammatory therapy and medical rehabilitation. During the symposium, details of a new OA therapy are presented. The symposium was held with the support of ООО Viatrix.

Keywords: osteoarthritis, musculoskeletal pain, analgesia, chondroprotective agents

For citation: Multimodal treatment of osteoarthritis: A review. III All-Russian Scientific and Practical Conference "Musculoskeletal Pain in Rheumatic Diseases". Review of the Symposium on September 22, 2023, Moscow, Russia. Consilium Medicum. 2023;25(11):783–790. DOI: 10.26442/20751753.2023.11.202573



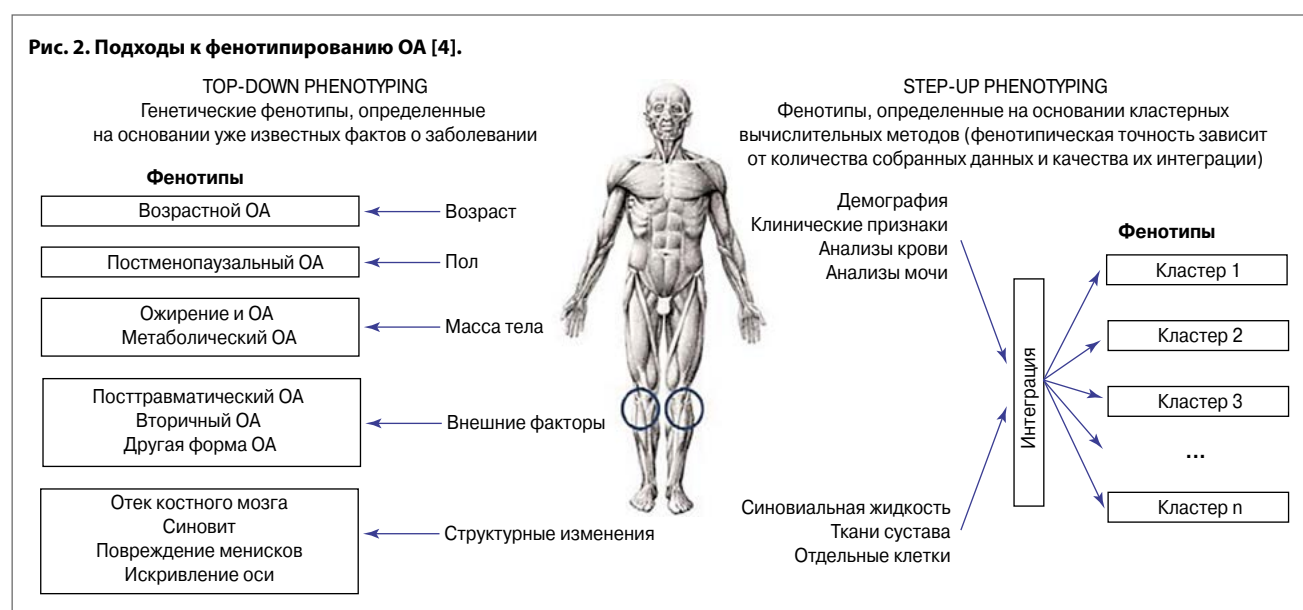
околосуставные ткани могут приводить к индукции ноцицептивной боли с последующей центральной сенситизацией. Стоит отметить, что психоэмоциональные и социально-экономические проблемы приводят к отягощению течения ОА.

Отдельно Александр Михайлович остановился на подходах к фенотипированию ОА. Именно изучение фенотипов ОА является одним из стратегических направлений развития научных исследований по данной нозологии, которое в дальнейшем позволит персонализированно подходить к терапии пациентов. В работе F. Berenbaum предлагается два концептуальных подхода: консервативный, или движение «сверху вниз» (top-down), основанный на уже известных фактах о заболевании, и инновационный, который основан на движении «снизу вверх» (step-up) и заключается в поиске фенотипа на основе сложных статистических методов; рис. 2 [3].

Безусловно, одной из ведущих теорий прогрессирования ОА является теория воспаления, ассоциированного с возрастом. Субклинический воспалительный процесс (low-grade inflammation), лежащий в основе ОА, является одной из причин отсутствия явных клинических результатов от лечения, например, при использовании ингибиторов интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6.

Александр Михайлович отметил эффективность и безопасность болезнью-модифицирующих препаратов у пациентов с ОА. Большое количество систематических обзоров и клинических исследований (КИ) свидетельствует, что кристаллический глюкозамина сульфат (КГС) обладает самой высокой доказательной базой и высокоэффективен при использовании у пациентов с ОА. Несмотря на то что это заболевание является хроническим и прогрессирующим, лекарственные препараты для его лечения, как правило, изучаются в течение короткого времени (3–6 мес), что обуславливает недостаточную четкость рекомендаций в отношении длительного лечения. Однако D. Gregori и соавт. провели свой систематический метаанализ, в котором изучали рандомизированные КИ (РКИ) пациентов с ОАКС и периодом наблюдения не менее 12 мес и пришли к следующим выводам в отношении показателей боли [5]:

- отсутствие эффективности симптоматических лекарственных средств замедленного действия (СЛСЗД) или предполагаемых препаратов, модифицирующих течение заболевания, за исключением КГС, который обладает клинически значимой выраженностью эффекта (-0,29, 95% доверительный интервал – ДИ -0,49, -0,09);



- отсутствие эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) за исключением целекоксиба (-0,18, 95% ДИ -0,35, 0,01).

Кроме того, при приеме глюкозамина сульфата (ГС) снижается необходимость в тотальном эндопротезировании сустава – ТЭС [6]. Эффективность препарата Дона® доказана в исследовании PEGASus: ГКС был единственным СЛСЗД, который снизил использование НПВП в этом фармакоэпидемиологическом исследовании у пациентов с ОАК [7].

Говоря о будущих стратегиях лечения ОА, Александр Михайлович отметил, что использование мезенхимальных стволовых клеток (МСК) сможет значительно улучшить прогноз пациентов [8]:

- МСК обладают способностью к регенерации тканей, взаимодействуя с иммунной системой посредством секреции различных иммуномодифицирующих и противовоспалительных веществ («фабрика по производству полезных молекул»);
- доказаны анальгезирующий эффект и улучшение функции суставов после внутрисуставных инъекций МСК;
- с целью предотвращения повреждения и «утечки» МСК из суставов выполняется их инкапсуляция в альгинатные микрогранулы. Доказано, что это не влияет на способность МСК секретировать анти-ОА-факторы при их нахождении в воспалительной среде [9].

В заключение Александр Михайлович отметил важность нефармакологических методов лечения ОА, в частности ревмореабилитации. В лечении данного заболевания принимают участие врачи разных специальностей, и успех, в том числе нефармакологического лечения, зависит от наличия навыков в подходах к реабилитации пациентов. Кроме того, врачи должны уметь не только поставить диагноз ОА с учетом фенотипа и коморбидности пациента, но и своевременно направить его к другим специалистам при выявлении «красных флагов».

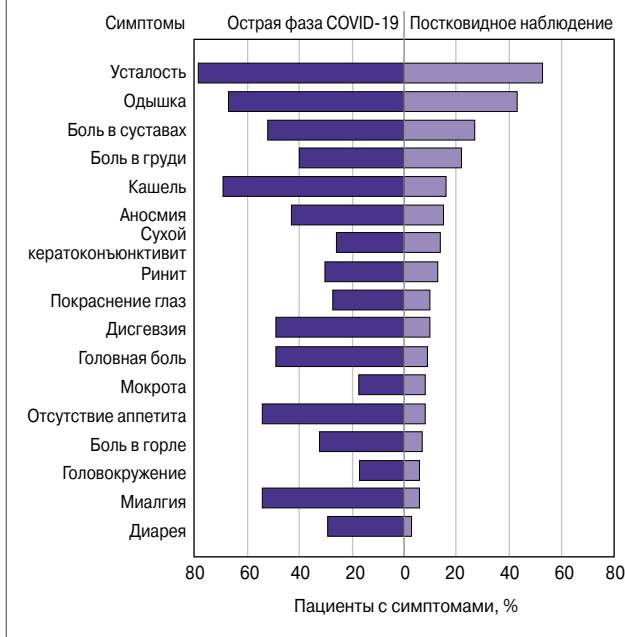
Алексеева Л.И. Рациональная фармакотерапия ОА: фокус на болезнь-модифицирующий эффект

Как отметила Людмила Ивановна Алексеева, в 70-х годах XX в. считалось, что ОА – это заболевание суставного хряща, и все препараты для лечения ОА назывались хондропротекторами. С 1995 г. специалисты называют ОА заболеванием всего сустава. В 2015 г. исследователи пришли к выводу, что в патогенезе ОА присутствует не только нарушение баланса между метаболизмом и анаболизмом, но и клеточный стресс, возникающий при макро- и микроизменениях, с вовлечением иммунных механизмов [10]. Сегодня ревматологи мира сосредоточили внимание на роли Т-регуляторных клеток в патогенезе ОА.

Не стоит забывать и о мультиморбидности ОА, так как это обязывает лечащего врача сосредотачиваться на использовании не только высокоэффективных препаратов, но и наиболее безопасных. Пожилой возраст и наличие как минимум одного сопутствующего заболевания являются предикторами развития хронической скелетно-мышечной боли. У пожилых людей изменена периферическая и центральная сенситизация в сочетании с более высоким уровнем тревоги, депрессии и бессонницы [11]. Более того, ОА связан с высоким риском летальности пациентов, особенно от сердечно-сосудистых заболеваний [12]. Пандемия COVID-19 также увеличила распространенность ОА и тяжесть его течения. Исследование К. Leyland и соавт. показало, что 27,3% пациентов продолжают испытывать боль в суставах на протяжении длительного времени после выздоровления от COVID-19; рис. 3 [12].

Выраженность болевого синдрома у пациентов с ОА вынуждала их обращаться к врачам с просьбой об эндопротезировании сустава. При этом в исследовании показана прямая зависимость степени прогрессирования ОА от выраженности и длительности болевого синдрома. В исследо-

Рис. 3. Симптомы, связанные с COVID-19.



вании Y. Wang и соавт. пришли к выводу, что боль в колене в течение 1 года предсказывает ускоренную потерю объема хряща и повышенный риск возникновения эпизода ревматоидного ОА и его прогрессирования. Раннее начало лечения и контроль боли в колене путем воздействия на основные механизмы важны для сохранения структуры колена и улучшения прогноза ОАК [13].

По определению ACR (American College of Rheumatology), боль – это самый важный показатель результатов лечения в ревматологии. Такого же мнения придерживается и EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology), которая говорит, что боль – это важный симптом при воспалительных артритах и ОА. И действительно, если проанализировать проведенные работы, видно, что специалисты в первую очередь обращают внимание на болевой синдром [14–16].

Людмила Ивановна напомнила, что создание клинических рекомендаций (КР) по лечению ОА началось в 1995 г., когда были предложены КР по лечению ОАК, а через 3 года – ОА тазобедренного сустава. Со временем все профессиональные сообщества врачей, включая терапевтов, хирургов, ортопедов-травматологов, приступили к созданию собственных КР. В 2022 г. по инициативе Лилы А.М. и Мартынова А.И. разработан новый алгоритм ведения больного ОА в первичном звене здравоохранения. Отличие от предыдущего варианта заключается в наличии «красных флагов», позволяющих врачу первичного звена быстро и безошибочно поставить верный диагноз и направить пациента к ревматологу для дальнейшего уточнения диагноза и назначения верного лечения. Новый вариант КР основан на трех принципах лечения:

- 1) немедикаментозная терапия;
- 2) фармакологические методы;
- 3) хирургические методы.

Интересно, что группа препаратов СЛСЗД, именуемых ранее хондропротекторами, с 2019 г. имеет название «базисные препараты для лечения ОА». После ряда проведенных исследований с 2021 г. ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) предложило называть их «болезнь-модифицирующие средства», потому что было доказано, что данная группа препаратов способна замедлить прогрессию ОА. Стоит отметить, что в рекомендациях ESCEO определена четкая последовательность назначе-

Рис. 4. Эффекты препарата Дона® (КГС) на проявления ОА.

Примечание. Здесь и далее в табл. 1. ММП – матриксная металлопротеиназа, ФНО – фактор некроза опухоли, iNOS – индуцируемая синтаза оксида азота, NO – оксид азота, ПГЕ2 – простагландин E2, ВКМ – внеклеточный матрикс, NF-κB – ядерный фактор каппа В.

1. Neil KM, Caron JP, Orth MW. The role of glucosamine and chondroitin sulfate in treatment for and prevention of osteoarthritis in animals. J Am Vet Med Assoc. 2005;226(7):1079-88. DOI:10.2460/javma.2005.226.1079

2. Uitterlinden EJ, Koevoet JL, Verkoelen CF, et al. Glucosamine increases hyaluronic acid production in human osteoarthritic synovium explants. BMC Musculoskelet Disord. 2008;9:120. DOI:10.1186/1471-2474-9-120

3. Cheleschi S, Tenti S, Giannotti S, et al. A Combination of Celecoxib and Glucosamine Sulfate Has Anti-Inflammatory and Chondroprotective Effects: Results from an In Vitro Study on Human Osteoarthritic Chondrocytes. Int J Mol Sci. 2021;22(16):8980. DOI:10.3390/ijms22168980

ний лекарственных препаратов [17]. Подчеркнуто, что КГС и хондроитина сульфат (ХС) имеют серьезную доказательную базу, эти лекарственные средства (ЛС) подтвердили свою эффективность и безопасность. Людмила Ивановна напомнила, что симптоматический эффект от применения этих средств развивается медленно: только через 8–12 нед после начала приема, а для структурно-модифицирующего действия препаратов продолжительность лечения должна составлять не менее двух лет, то есть эти препараты являясь симптоматическими ЛС замедленного действия [18, 19].

Препараты, содержащие глюкозамин, ХС, НПВП и противоревматические препараты относят к базисной терапии ОА. Однако, в отличие от НПВП, СЛСЗД обладают эффектом последствия в течение 2–4 мес после прекращения лечения [18, 19]. Еще одним преимуществом СЛСЗД является возможность снижения дозы или полной отмены НПВП на фоне их приема, что приводит к уменьшению частоты неблагоприятных/нежелательных явлений (НЯ), связанных с использованием НПВП. Результаты последних метаанализов свидетельствуют, что положительные данные об эффективности одних лекарственных препаратов, содержащих фармацевтические продукты высокого качества, не могут быть экстраполированы на дженерики, БАД и прочие незарегистрированные как фармакологические средства субстанции.

КГС (Дона®) оказывает действие на все основные составляющие ткани сустава – хрящ, синовиальную оболочку и субхондральную кость (рис. 4). В хрящевой ткани препарат замедляет катаболические процессы и ускоряет анаболические процессы. В синовиальной оболочке оказывает противовоспалительное действие и стимулирует синтез гиалуроновой кислоты. Кроме того, препарат Дона® способен уменьшить резорбцию субхондральной кости, которая развивается на начальных этапах повреждения ткани при ОА. В отличие от ХС данный препарат оказывает действие опосредованно, через влияние на обмен глюкозы, что, собственно, и замедляет резорбцию. Симптоматически действия препарата проявляются в виде уменьшения боли и воспаления, а также замедления прогрессирования ОА [20].

Результаты последнего метаанализа N. Veronese и соавт. показали высокую достоверность доказательств применения ГС по оценке GRADE: сужение суставной щели и уменьшение прогрессирования ОА. ГС при использова-

нии в качестве рецептурного препарата (например, КГС) в суточной дозе 1500 мг может положительно влиять на структуру хряща, уменьшать боль, улучшать функции и метаболизм глюкозы у людей с ОАКС, не вызывая при этом большей частоты побочных эффектов по сравнению с плацебо [21].

Согласно исследованию О. Bruyere и соавт., лечение ОАКС ГС в течение от 12 до 36 мес может предотвратить необходимость в ТЭС в среднем в течение 5 лет после отмены препарата; рис. 5 [6]. В работе рассматривались пациенты с ОАКС, ранее получавшие КГС как минимум в течение 12 мес, в двух рандомизированных плацебо-контролируемых трехлетних исследованиях, систематически наблюдались с целью длительной ретроспективной оценки необходимости ТЭС. Из 340 пациентов, получавших терапию как минимум в течение 12 мес, опрошены 275 (81%), из них 131 пациент получали плацебо, 144 – КГС. Средняя продолжительность наблюдения после завершения терапии составила 5 лет, что означает в сумме 2178 пациенто-лет наблюдения (включая период терапии и последующего наблюдения). ТЭС коленного сустава выполнено в 2 раза большему числу пациентов из группы плацебо по сравнению с группой, получавшей КГС: 14,5 и 6,3% соответственно ($p = 0,024$, χ^2 -тест), с относительным риском 0,43 (95% ДИ), то есть отмечено снижение риска на 57% по сравнению с плацебо [6].

В 2018 г. вышли рекомендации EULAR по лечению ОА кисти (ОАК), в 2019 г. – рекомендации ACR. После этого создана группа экспертов ESCO, которая оценила, подходит ли ранее опубликованные рекомендации EULAR и ACR для лечения ОАК в Европе. Как итог, в 2019 г. ESCO опубликовала алгоритм лечения ОА. Отмечено, что опубликованный в 2019 г. ESCO алгоритм лечения ОАКС, который одобрен за пределами Европы (Китай, Юго-Восточная Азия) и не является специфичным для ОАК, может быть использован (ключевые положения и последовательность терапии) в качестве руководства по ведению больных ОАК [22]. Кроме того, ESCO рекомендует назначать именно КГС сразу после установления диагноза ОА. В сравнительное ретроспективное исследование S. Tenti и соавт. включены 108 пациентов с сопутствующим ОАКС и ОАК. Из них 55 лечились в течение 6 мес КГС (1500 мг 1 раз в день) в дополнение к традиционной терапии ОА, 53 пациентам (контрольная группа) была назначена только традиционная терапия. В результате после 3 и 6 мес лечения у пациентов, получавших КГС, наблюдалось достоверное снижение ($p < 0,001$) боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и показателей FHOA (Functional Index for Hand OsteoArthritis) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, терапия КГС была свя-

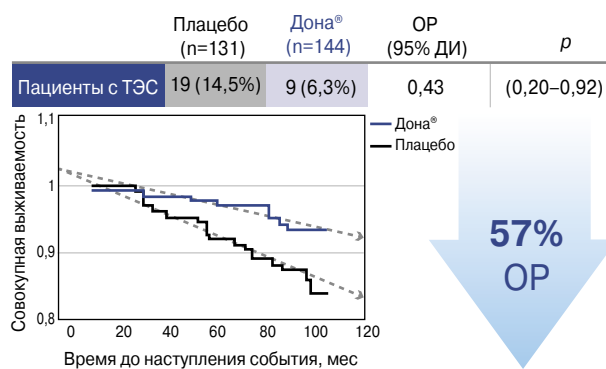
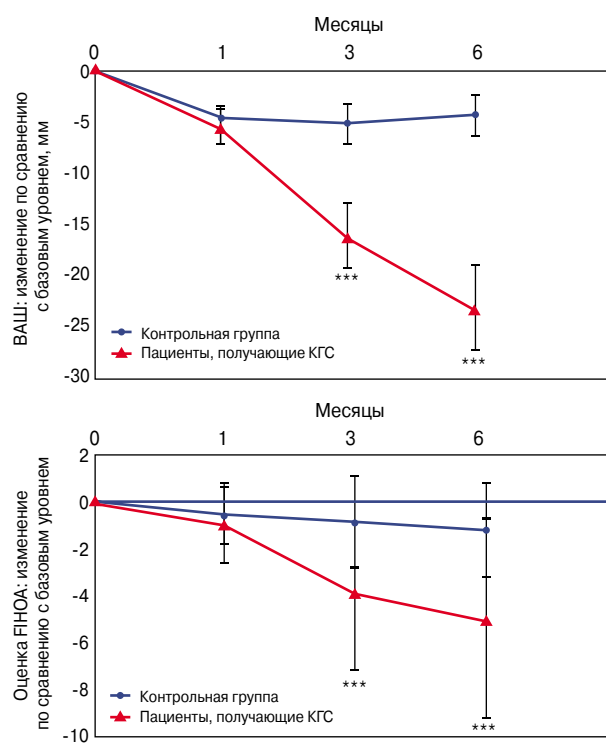
Рис. 5. Длительная терапия (от 12 мес до 3 лет) препаратом Дона® способствует снижению риска ТЭС в течение последующих 5 лет [6].

Рис. 6. Боль по ВАШ: изменения после 1, 3 и 6 мес лечения по сравнению с исходным уровнем ($M \pm \sigma$), мм.

зна со значительным улучшением оценки по HAQ (Health Assessment Questionnaire) и значительным снижением потребления ацетаминофена и НПВП во время наблюдения. Между группами не наблюдалось различий в количестве побочных эффектов; рис. 6 [23].

При пероральном приеме КГС также эффективен в отношении облегчения симптомов ОА, как и НПВП. Эффективность и безопасность внутримышечного КГС отмечены еще в 1994 г. в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании A. Reichelt и соавт. [24]. Наблюдение проводили среди 155 амбулаторных больных с ОАКС (критерии Лекена), рентгенологической стадией между I и III, индексом тяжести Лекена не менее 4 баллов и симптомами в течение не ме-

нее 6 мес, которые получали внутримышечное лечение ГС (или плацебо) по 400 мг 2 раза в неделю в течение 6 недель. Анализ переносимости ГС показал, что по частоте и спектру побочных эффектов препарат не отличается от плацебо. Безопасность ГС также подтверждена в рамках метаанализа G. Honvo и соавт. [25]. Отмечено, что прием ГС у пациентов с ОА не ассоциирован со значительным риском НЯ со стороны сердечно-сосудистой (ССС), нервной, желудочно-кишечной, мочевыделительной систем, а также кожи (рис. 7).

В последнее время в популяции наблюдается сочетание сахарного диабета 2-го типа и ОА. Наличие патологии опорно-двигательного аппарата зачастую является причиной снижения двигательной активности пациента и, как следствие, ведет к увеличению массы тела. Лечение таких пациентов нужно проводить с особой осторожностью. Несмотря на доказанную эффективность ХС и ГС при лечении ОА, исследования последних лет доказывают положительное влияние ХС и на атерогенез [26]. Что касается ГС, то следует понимать, что глюкозамин вовсе не является глюкозой и не может вызвать глюкозорезистентность. Возможность формирования резистентности к инсулину после введения даже повышенных доз глюкозамина не подтвердилась в рамках КИ [27]. Более того, у молекулы ГС обнаружена возможность противодиабетических эффектов: глюкозамин дозозависимо повышает биодоступность подкожно вводимого инсулина, тем самым снижая инсулинорезистентность тканей [28].

Использование различных форм препарата Дона® (ампулы и саше) способствует быстрому достижению клинического эффекта у больных ОА, что в сочетании с хорошей переносимостью определяет целесообразность широкого применения комбинированной ступенчатой терапии препарата Дона® в ревматологической практике (рис. 8).

В целях структурно-модифицирующего эффекта необходима длительная терапия препаратом Дона® (до 3 лет). Для снижения выраженности интенсивного болевого синдрома при ОА необходимо комплексное назначение ГС и НПВП.

По мере уменьшения болевого синдрома прием НПВП снижают до полной отмены. Поскольку их прием ассоциирован с увеличением рисков НЯ, то следует отдать предпочтение таким селективным НПВП, как целекоксиб (табл. 1). Преимуществом целекоксиба является то, что длительность приема препарата определяет лечащий врач, допускается прием в течение месяца. Зачастую за небольшой срок назначения НПВП болевой синдром не купируется. Целекоксиб

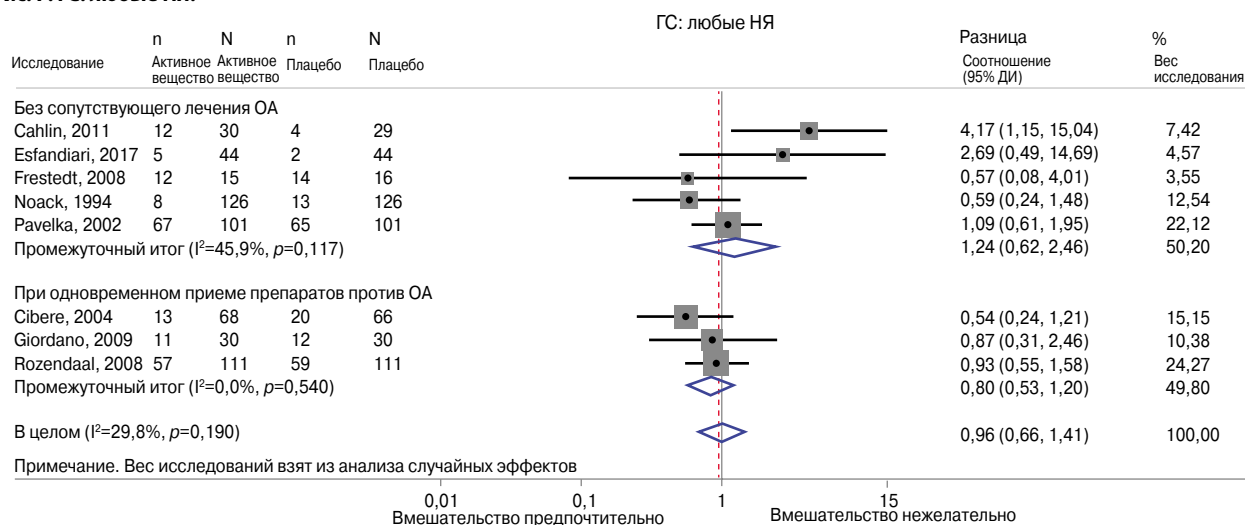
Рис. 7. ГС: любые НЯ.

Рис. 8. Схема приема препарата Дона®.**Дона®: формы выпуска, зарегистрированные в РФ****Различные формы выпуска для индивидуального подбора терапии!**

Форма	Размер упаковки	Дозировка
Ампулы	№ 6	400 мг
Порошок	№ 20 в саше	1500 мг
Таблетки	№ 60, 180	750 мг



можно назначать пациентам с ОА при умеренном или высоком риске развития НЯ со стороны ССС; рис. 9 [29].

Наиболее оптимальной комбинацией является Целебрекс® и Дона®, так как доказан синергизм этих препаратов в терапии ОА (табл. 1).

Кардиоваскулярная безопасность целекоксиба при лечении ревматоидного артрита (РА) и ОА независимо от дозы и продолжительности лечения доказана в метаанализе B. Cheng и соавт. [29]. Этот метаанализ 21 популяционного исследования показал, что риск кардиоваскулярной летальности при использовании целекоксиба на 25% меньше, чем при использовании других НПВП. Ввиду того, что целекоксиб не увеличивает сердечно-сосудистый риск по сравнению с другими неселективными НПВП (н-НПВП) и плацебо, его можно назначать в терапевтических дозах в качестве препарата выбора. Более того, целекоксиб обладает болезнью-модифицирующим действием при ОА. Хондропротекторное действие целекоксиба, предотвращение синовиальной гиперплазии и ингибирование разрушения костей позволяют предположить, что целекоксиб потенциально может замедлять прогрессирование ОА [30].

Каратеев А.Е. Коморбидный пациент в практике ревматолога

Андрей Евгеньевич начал выступление с акцентирования внимания на персонификации лечения скелетно-мышечной боли, так как только такой подход может обеспе-

Таблица 1. Синергия препаратов Целебрекс® и Дона® в терапии ОА

Цель исследования	Методы	Выводы
Изучить возможные противовоспалительные и хондропротективные эффекты комбинации целекоксиба и КГС на хондроциты человека при ОА.	Суставной хрящ пациентки взят из головок бедренных костей пяти пациентов с коксартрозом, перенесших операцию по замене тазобедренного сустава. Хондроциты обрабатывали в течение 24 и 48 ч целекоксибом (Целебрекс®) и КГС (Дона®). Обработку проводили в присутствии ИЛ-1β (10 нг/мл), добавленного через 2 ч преинкубации с препаратами. Оценку проводили, анализируя комбинацию обоих препаратов через 24 и 48 ч.	Результаты исследования продемонстрировали синергический эффект целекоксиба и КГС на метаболизм хондроцитов при ОА, апоптоз и окислительный стресс посредством модуляции пути NF-κB, поддерживая их совместное использование для лечения ОА.

Примечание. Chelieschi S, Tenti S, Giannotti S, et al. A Combination of Celecoxib and Glucosamine Sulfate Has Anti-Inflammatory and Chondroprotective Effects: Results from an In Vitro Study on Human Osteoarthritic Chondrocytes. Int J Mol Sci. 2021;22(16):8980. DOI:10.3390/ijms22168980

Рис. 9. Рекомендации по лечению ОАКС. ESCO 2019. При сохранении клинических симптомов / При значительно выраженных симптомах.

чить наилучшие результаты терапии. Схема такой терапии составляется с учетом следующих целей:

- уверенное подавление рецидивов;
- контроль боли и воспаления;
- защита от микротравм;
- физическая и социальная реабилитация.

Проблема уменьшения боли при ОА очевидна. A. Taqi и соавт. показали, что среди 117 637 пациентов с ОА потребность в НПВП отмечена у 72% (84 750) [31]. Таким образом, несмотря на многочисленные методики реабилитации и локальной терапии, подавляющее большинство пациентов с ОА нуждается в анальгетиках, в частности НПВП. Известный эксперт по лечению ОА J.P. Pelletier указал, что НПВП – краеугольный камень в лечении ОА [32]. Мишенью при контроле боли являются процессы, формирующие повреждение тканей и стимулирующие процессы дегенерации – воспаление. Наиболее состоятельной в настоящее время принята теория инфламэйджинга (inflammaging), согласно которой во время старения развивается хроническое асептическое невыраженное воспаление, которое лежит в основе таких заболеваний, как ОА, артериальная гипертензия (АГ), нейродегенеративные заболевания, в том числе болезнь Альцгеймера, Паркинсона, нарушения функции органов малого таза, сенсорные дефициты и пр. [33].

Несмотря на большое разнообразие фармакологических и нефармакологических инструментов в арсенале врачей, проблема терапии скелетно-мышечной боли полностью не решена. Самые частые проблемы в лечении ОА [34]:

- недостаточные эффекты препаратов: сохранение боли при использовании анальгетиков;
- тяжелые структурные нарушения: грубые деформации, вторичный ОА, нарушение биомеханики;
- центральная сенситизация, фибромиалгия: распространенная боль, гипералгезия, аллодиния.

Стоит обратить внимание на лечение резистентного к терапии ОА. Для такой формы ОА введен новый термин difficult-to-treat (D2T – трудно поддающийся лечению). В ходе наблюдательного когортного исследования L. Arendt Nielsen и соавт. пришли к выводу о широком использовании обезболивающих средств (НПВП и опиоидов) у трудно поддающихся лечению пациентов. Данные свидетельствуют, что у значительного числа пациентов с ОА, особенно у пациентов с противопоказаниями к приему НПВП, боль может быть неадекватно купирована. Высокое коморбидное и социально-экономическое бремя является значимым фактором риска среди пациентов, которые продолжают употреблять опиоиды в течение длительного периода времени [34].

Разбирая причины неэффективности терапии боли, Андрей Евгеньевич выделил несколько пунктов:

- 1) особенности течения и клинических проявлений, быстрое прогрессирование заболевания, позднее начало лечения;
- 2) неправильная стратегия и тактика ведения пациентов;
- 3) психологические и социальные особенности, низкая комплаентность;
- 4) наличие выраженной коморбидной патологии.

ОА является распространенным хроническим заболеванием у пожилых людей, однако выявлено, что пациенты с ОА чаще страдают другими сопутствующими заболеваниями, то есть являются коморбидными пациентами [35]. Наличие нескольких хронических заболеваний у одного человека приводит к более высокой смертности, увеличению количества госпитализаций, ухудшению физического и психического здоровья, худшему исходу заболевания и ухудшению качества жизни [36, 37]. Так, результаты исследования АЛИСА (Анальгетическое Лечение с Использованием Системного Алгоритма) показали, что в когорте 3304 пациентов с ОА, неспецифической болью в спине и ревматической патологией околосуставных мягких тканей, испытывающих скелетно-мышечную боль, многие имели сочетанную патологию и получали соответствующее лечение; табл. 2 [38].

Коморбидность осложняет составление индивидуально-го плана лечения ОА, так как выбор терапии должен быть безопасным в отношении фоновых заболеваний, что существенно уменьшает фармакологические возможности. Например, у больных, которые имеют язвенный анамнез, риск таких осложнений, как желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), резко возрастает при приеме парацетамола в качестве НПВП [39]. При этом парацетамол демонстрирует лучший результат в отношении кардиоваскулярных осложнений: ряд исследований подтвердил, что риск развития инфаркта миокарда и кардиоваскулярной гибели при использовании парацетамола не повышен [40, 41].

Сложнее складывается ситуация в отношении опиоидных анальгетиков. Согласно инструкции опиоидные средства

не имеют противопоказания в рамках кардиоваскулярных заболеваний или поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Однако исследование D. Solomon и соавт. показало, что использование опиоидов демонстрирует повышенный риск многих событий, связанных с безопасностью, по сравнению с приемом н-НПВП. Интересно, что риск ЖКК существенно ниже при использовании коксибов, но одинаков при использовании н-НПВП и опиоидов [42].

НПВП – класс анальгетиков, которые врачи любой специальности используют в практике, но и здесь существуют проблемы безопасности. НПВП могут оказывать специфическое негативное действие на различные органы и системы человеческого организма, приводящее к развитию серьезных НЯ [43]:

- со стороны ЖКТ: диспепсия, НПВП-гастропатия, НПВП-энтеро/колопатия;
- со стороны ССС: АГ, тромбоэмболия, сердечная недостаточность (СН);
- со стороны мочевыделительной системы: острая почечная недостаточность, прогрессирование хронической болезни почек.

Андрей Евгеньевич также напомнил факторы риска, ограничивающие прием НПВП у пациентов с ОА:

- ЖКК в анамнезе;
- язвенный анамнез;
- принимаемые антитромботические средства;
- АГ;
- ишемическая болезнь сердца;
- СН;
- высокий расчетный кардиологический риск (SCORE).

Принимая во внимание коморбидный статус пациента, выбор подходящего НПВП у пациентов с ОА становится приоритетной целью лечения. У пациентов с умеренным и высоким риском осложнений одним из препаратов выбора является целекоксиб. Этот НПВП, являющийся селективным ингибитором циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), эффективно купирует острую боль, успешно контролирует хроническую боль, а также обладает благоприятным профилем безопасности [44]. Стоит заметить, что целекоксиб не уступает по своей эффективности такому традиционному НПВП, как диклофенак. Так, в метаанализе Н. Huang и соавт. сказано, что целекоксиб по обезболивающему эффекту превосходит диклофенак натрия при лечении ОАКС [45]. При этом побочные эффекты от применения целекоксиба возникают значительно реже [29]. При лечении РА используют более высокие дозы целекоксиба, однако риски НЯ также остаются низкими. В систематическое исследование M. Fidahic и соавт. включены проспективные РКИ, в которых сравнивали пероральный прием целекоксиба (200 и 400 мг/сут) с отсутствием вмешательства, плацебо или традиционным НПВП у людей с подтвержденным РА любого возраста и пола. При этом исключили исследования с менее чем 50 участниками в каждой группе или с продолжительностью лечения менее 4 нед. Результаты исследования показали улучшение на фоне целекоксиба 400 мг на 4% (95% ДИ 0–10%), чем на н-НПВП, при этом частота таких осложнений, как язва ЖКТ, составила 3,9% против 16,6% на фоне традиционных НПВП [46]. Метаанализ А. Моогге и соавт. показывает данные 52 РКИ (n=51 048), в которых сравнивалась частота всего спектра тяжелых ЖКТ-осложнений (кровотечения/перфорации/анемия: снижение Hb $\geq$ 20 г/л), показал, что по сравнению с традиционными НПВП целекоксиб связан со значительно более низким риском всех клинически значимых желудочно-кишечных событий во всем ЖКТ [47].

Как ранее заметила Людмила Ивановна Алексеева, безопасность целекоксиба доказана и у пациентов с кардиоваскулярной патологией. Пациентов с кардиоваскулярными рисками и ОА достаточно много, поэтому у таких пациентов применение целекоксиба представляет собой более выигрышную тактику лечения.

Таблица 2. Сочетанная патология и сопутствующая терапия у обследованных больных		
Параметр	Число больных	
	абс.	%
Сочетанная патология		
язвенная болезнь желудка / ДПК в анамнезе	318	9,6
ЖКК в анамнезе	20	0,6
диспепсия	896	27,1
желчнокаменная болезнь	298	9
вирусный гепатит (В, С)	34	1
АГ	1202	36,4
ИБС	141	4,5
инфаркт миокарда в анамнезе	63	1,9
ОНМК/ТИА	72	2,2
СН	106	3,2
ХБП	39	1,2
сахарный диабет	249	7,5
Сопутствующая терапия		
антигипертензивная	1006	30,4
сахароснижающая	223	6,7
НДА	429	12,9
другие антитромботические средства	47	1,4
ИПП	552	15,2
Примечание. ДПК – двенадцатиперстная кишка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХБП – хроническая болезнь почек, НДА – низкие (антиагрегантные) дозы аспирина.		

Рис. 10. Способ применения препарата Целебрекс®.

Болевой синдром, первичная дисменорея	День 1-й Начиная со 2-го дня	400 мг 400 мг/сут	200 мг при необходимости
РА, анкилозирующий спондилит		200, 400 мг/сут	
ОА		200 мг/сут	

Продолжительность и схему лечения назначает лечащий врач.

Новая форма препарата Целебрекс® 400 мг позволяет использовать такую высокую дозу 1 раз в сутки для купирования боли (рис. 10). ЛС начинает действовать быстро – через 22 мин после принятия. Однако на процессы ноцицепции действуют и хондропротекторы, в результате

они также оказывают некоторое влияние на снижение интенсивности болевого синдрома. Поэтому Андрей Евгеньевич также напомнил о том, что ESCEO 2019 рекомендовали использовать ГС в качестве патогенетического препарата первой линии в лечении боли при ОА.

Подводя итог, Андрей Евгеньевич напомнил, что коморбидная патология – это серьезная проблема, представляющая значительные ограничения при проведении противоревматической терапии. Но современные исследования и метаанализы помогают практикующему врачу подобрать правильную патогенетическую и симптоматическую терапию с учетом безопасности и эффективности препаратов не только в отношении основного заболевания, но и фоновых патологий.

Источник финансирования. Материал подготовлен при поддержке компании Viatris.

Funding source. The paper was prepared with the support of Viatris.

Литература/References

- Chaney S, Vergara R, Qiryaqoz Z, et al. The Involvement of Neutrophils in the Pathophysiology and Treatment of Osteoarthritis. *Biomedicines*. 2022;10(7):1604. DOI:10.3390/biomedicines10071604
- Галушко Е.А., Большакова Т.Ю., Виноградова И.Б., и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(1):11-7 [Galushko EA, Bolshakova TY, Vinogradova IB, et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1):11-7 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2009-136
- Berenbaum F. Deep phenotyping of osteoarthritis: a step forward. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):3-5. DOI:10.1136/annrheumdis-2018-213864
- Лила А.М., Алексеева Л.И., Тельшев К.А. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. *Современная ревматология*. 2019;13(2):4-8 [Lila AM, Alekseeva LI, Telyshev KA. Current approaches to osteoarthritis phenotyping. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):4-8 (in Russian)].
- Gregori D, Giacomelli G, Minto C, et al. Association of Pharmacological Treatments With Long-term Pain Control in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;320(24):2564-79. DOI:10.1001/jama.2018.19319
- Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(2):254-60. DOI:10.1016/j.joca.2007.06.011
- Rovati LC, Girolami F, D'Amato M, Giacomelli G. Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: Results from the Pharmacology Epidemiology of GonArthroSis (PEGASus) study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(Suppl. 4):S34-41. DOI:10.1016/j.semarthrit.2015.10.009
- Jo CH, Lee YG, Shin WH, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells*. 2014;32(5):1254-66. DOI:10.1002/stem.1634
- Barry F, Murphy M. Mesenchymal stem cells in joint disease and repair. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(10):584-94. DOI:10.1038/nrrheum.2013.109
- Алексеева Л.И. Новые представления о патогенезе остеоартрита, роль метаболических нарушений. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(2):75-82 [Alekseeva LI. New ideas about the pathogenesis of osteoarthritis, the role of metabolic disorders. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(2):75-82 (in Russian)]. DOI:10.14341/ommet10274
- Dagnino APA, Campos MM. Chronic Pain in the Elderly: Mechanisms and Perspectives. *Front Hum Neurosci*. 2022;16:736688. DOI:10.3389/fnhum.2022.736688
- Leyland KM, Gates LS, Sanchez-Santos MT, et al. PCCOA Steering Committee. Knee osteoarthritis and time to all-cause mortality in six community-based cohorts: an international meta-analysis of individual participant-level data. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(3):529-45. DOI:10.1007/s40520-020-01762-2
- Wang Y, Teichtahl AJ, Abram F, et al. Knee pain as a predictor of structural progression over 4 years: data from the Osteoarthritis Initiative, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):250. DOI:10.1186/s13075-018-1751-4
- Geenen R, Overman CL, Christensen R, et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):797-807. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-212662
- Lim YZ, Wong J, Hussain SM, et al. Recommendations for weight management in osteoarthritis: A systematic review of clinical practice guidelines. *Osteoarthritis Cartil Open*. 2022;4(4):100298. DOI:10.1016/j.jocarto.2022.100298
- Stoll V, Jost JM, Jack A, et al. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and Osteopathic Manipulative Treatment for Pain Management in Patients With Osteoarthritis: A Literature Review. *Cureus*. 2023;15(8):e44168. DOI:10.7759/cureus.44168
- Bruyère O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337-50. DOI:10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
- Гонартроз. Клинические рекомендации Минздрава РФ. 2021 [Gonartroz. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava RF. 2021 (in Russian)].

- Коксартроз. Клинические рекомендации Минздрава РФ. 2021 [Koksartroz. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava RF. 2021 (in Russian)].
- Uitterlinden EJ, Koevoet JL, Verkoelen CF, et al. Glucosamine increases hyaluronic acid production in human osteoarthritic synovium explants. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:120. DOI:10.1186/1471-2474-9-120
- Veronese N, Demurtas J, Smith L, et al; on behalf of the European Geriatric Medicine Society Special Interest Groups in Systematic Reviews and Meta-Analyses and Arthritis. Glucosamine sulphate: an umbrella review of health outcomes. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20975927. DOI:10.1177/1759720X20975927
- Алексеева Л.И., Шаранова Е.П., Лила А.М. Остеоартрит суставов кистей: распространенность, факторы риска, фенотипы, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2022;16(6):98-105 [Alekseeva LI, Sharapova EP, Lila AM. Osteoarthritis of hand joints: prevalence, risk factors, phenotypes, diagnosis, treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):98-105 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2022-6-98-105
- Tenti S, Giordano N, Mondanelli N, et al. A retrospective observational study of glucosamine sulfate in addition to conventional therapy in hand osteoarthritis patients compared to conventional treatment alone. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(6):1161-72. DOI:10.1007/s40520-019-01305-4
- Reichelt A, Förster KK, Fischer M, et al. Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. A randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arzneimittelforschung*. 1994;44(1):75-80. PMID: 8135881
- Honvo G, Reginster JV, Rabenda V, et al. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl. 1):65-99. DOI:10.1007/s40266-019-00662-z
- Melgar-Lesmes P, Garcia-Polite F, Del-Rey-Puech P, et al. Treatment with chondroitin sulfate to modulate inflammation and atherogenesis in obesity. *Atherosclerosis*. 2016;245: 82-7. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.016
- Stumpf JL, Lin SW. Effect of glucosamine on glucose control. *Ann Pharmacother*. 2006;40(4): 694-8. DOI:10.1345/aph.1E658
- Al-Kurdi ZI, Chowdhry BZ, Leharne SA, et al. Influence of glucosamine on the bioactivity of insulin delivered subcutaneously and in an oral nanodelivery system. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:6167-76. DOI:10.2147/DDDT.S91974
- Cheng BR, Chen JQ, Zhang XW, et al. Cardiovascular safety of celecoxib in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(12):e0261239. DOI:10.1371/journal.pone.0261239
- Nakata K, Hanai T, Take Y, et al. Disease-modifying effects of COX-2 selective inhibitors and non-selective NSAIDs in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(10):1263-73. DOI:10.1016/j.joca.2018.05.021
- Taqi A, Gran S, Knaggs RD. Analgesic utilization in people with knee osteoarthritis: A population-based study using primary care data. *Pain Pract*. 2023;23(5):523-34. DOI:10.1111/papr.13212
- Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Rannou F, Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(Suppl. 4):S22-7. DOI:10.1016/j.semarthrit.2015.11.009
- Franceschi C, Garagnani P, Parini P, et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):576-90. DOI:10.1038/s41574-018-0059-4
- Arendt Nielsen L, Schepman P, Hygge Blakeman K, et al. Prescription patterns and predictors of unmet pain relief in patients with difficult-to-treat osteoarthritis in the Nordics: analyses from the BISCUTS study. *Scand J Pain*. 2022;23(1):149-60. DOI:10.1515/sjpain-2021-0211
- Swain S, Sarmanova A, Coupland C, et al. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(7):991-1000. DOI:10.1002/acr.24008
- Ryan A, Wallace E, O'Hara P, Smith SM. Multimorbidity and functional decline in community-dwelling adults: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13:168. DOI:10.1186/s12955-015-0355-9
- Fortin M, Lapointe L, Hudon C, et al. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:51. DOI:10.1186/1477-7525-2-51
- Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Цурган А.В., Гонтаренко Н.В. Терапия острой/подострой скелетно-мышечной боли: результаты наблюдательного исследования АЛИСА (Анальгетическое Лечение

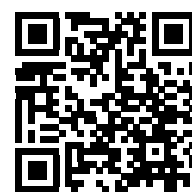
- с использованием Системного Алгоритма). *Терапевтический архив*. 2017;89(12):175-84 [Karateev AE, Alekseeva LI, Tsurgan AV, Gontarenko NV. Therapy for acute/subacute musculoskeletal pain: results of the ATUSA (Analgesic Treatment Using a Systemic Algorithm) observational study. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(12):175-84 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20178912175-184
39. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology*. 2001;12(5):570-6. DOI:10.1097/00001648-200109000-00018
40. Roberto G, Simonetti M, Piccinni C, et al. Risk of Acute Cerebrovascular and Cardiovascular Events Among Users of Acetaminophen or an Acetaminophen-Codeine Combination in a Cohort of Patients with Osteoarthritis: A Nested Case-Control Study. *Pharmacotherapy*. 2015;35(10):899-909. DOI:10.1002/phar.1646
41. Pontes C, Marsal JR, Elorza JM, et al. Analgesic Use and Risk for Acute Coronary Events in Patients With Osteoarthritis: A Population-based, Nested Case-control Study. *Clin Ther*. 2018;40(2):270-83. DOI:10.1016/j.clinthera.2017.12.011
42. Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, et al. The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis. *Arch Intern Med*. 2010;170(22):1968-76. DOI:10.1001/archinternmed.2010.391
43. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., и др.; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(прил. 1):1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al; Association of Rheumatologists of Russia, Russian Society for the Study of Pain, Russian Gastroenterology Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Russian Association of Palliative Medicine. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(прил. 1):1-29 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-1-29
44. Каратеев А.Е. Целекоксиб, эторикоксиб, мелоксикам и нимесулид: сравнение достоинств и недостатков. *Современная ревматология*. 2011;(2):9-19 [Karateev AE. Celecoxib, etoricoxib, meloxicam and nimesulide: comparison of advantages and disadvantages. *Modern Rheumatology Journal*. 2011;(2):9-19 (in Russian)].
45. Huang H, Luo M, Liang H, et al. Meta-analysis Comparing Celecoxib with Diclofenac Sodium in Patients with Knee Osteoarthritis. *Pain Med*. 2021;22(2):352-62. DOI:10.1093/pm/pnaa230
46. Fidrahic M, Jelicic Kadic A, Radic M, Puljak L. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD012095. DOI:10.1002/14651858.CD012095.pub2
47. Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R6. DOI:10.1186/ar4134

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.04.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.11.2023

RUS-CELE-2024-00003 27.03.2024

Материал предназначен для специалистов здравоохранения



OMNIDOCTOR.RU

СОВРЕМЕННЫЙ НПВП ИЗ ГРУППЫ КОКСИБОВ, СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ЦОГ-2²



ФОРМА ВЫПУСКА: КАПСУЛЫ 200 МГ, 400 МГ ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ БОЛЬЮ^{2,3,6}



Наступление эффекта
возможно
через 22 минуты³
Эффект может длиться
до 24 часов³



Высокий профиль
безопасности
Может использоваться
у пациентов с высокими
ЖК- и СС-рисками^{2,4,5}



Продолжительность
и схему лечения
назначает лечащий
врач⁶

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЦЕЛЕБРЕКС®. Международное непатентованное наименование: целекоксиб. Лекарственная форма: капсулы. Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). Код АТХ: M01AH01. Показания к применению: Симптоматическое лечение остеоартроза, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита. Болевой синдром (боли в спине, костно-мышечные, послеоперационные и другие виды боли). Лечение первичной дисменореи. Противопоказания: Гиперчувствительность к целекоксибу или любому другому компоненту препарата. Известная повышенная чувствительность к сульфонамидам. Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, включая другие ингибиторы ЦОГ-2 (в том числе в анамнезе). Период после проведения операции аортокоронарного шунтирования. Активные эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, или язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или желудочно-кишечное кровотечение. Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения. Хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по NYHA). Клинически подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и цереброваскулярные заболевания в выраженной стадии. Геморрагический инсульт. Субарахноидальное кровоизлияние. Беременность и период грудного вскармливания. Тяжелая печеночная недостаточность (опыт применения отсутствует). Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия (опыт применения отсутствует). Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Возраст до 18 лет (опыт применения отсутствует). Способ применения и дозы: внутрь, не разжевывая, запивая водой, независимо от приема пищи. Поскольку риск возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы может возрастать с увеличением дозы и продолжительности приема препарата Целебрекс®, его следует применять минимально возможным коротким курсом в минимально эффективной дозе препарата. Максимальная рекомендованная суточная доза при длительном приеме – 400 мг. Симптоматическое лечение остеоартроза: рекомендованная доза составляет 200 мг в сутки за 1 или 2 приема. Симптоматическое лечение ревматоидного артрита: рекомендованная доза целекоксиба составляет 100 или 200 мг 2 раза в сутки. Симптоматическое лечение анкилозирующего спондилита: рекомендованная доза целекоксиба составляет 200 мг в сутки за 1 или 2 приема. У некоторых пациентов отмечена эффективность применения 400 мг в сутки. Лечение болевого синдрома: рекомендованная начальная доза целекоксиба составляет 400 мг, с последующим, при необходимости, приемом дополнительной дозы в 200 мг, в первый день. В последующие дни рекомендованная доза составляет 200 мг 2 раза в сутки, по необходимости. Лечение первичной дисменореи: рекомендованная начальная доза целекоксиба составляет 400 мг, с последующим, при необходимости, приемом дополнительной дозы в 200 мг, в первый день. В последующие дни рекомендованная доза составляет 200 мг 2 раза в сутки, по необходимости. Побочное действие: часто – периферические отеки, повышение артериального давления, включая утяжеление течения артериальной гипертензии, абдоминальная боль, диарея, диспепсия, метеоризм, рвота, головокружение, бессонница, инфекция мочевых путей, бронхит, кашель, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, кожный зуд (в том числе генерализованный), кожная сыпь. Форма выпуска: капсулы 100 мг, 200 мг и 400 мг. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Целебрекс® ЛП-002118, П N015986/01.

1. Государственный реестр лекарственных средств (minzdrav.gov.ru), доступно на 01.03.2024. 2. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. и соавт. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (прил. 1): 1–29. 3. Cheung R., Krishnaswami S., Kowalski K. Analgesic efficacy of celecoxib in postoperative oral surgery pain: a single dose, two center, randomized, double blind, active and placebo controlled study. Clin Ther. 2007; 29(suppl): 2498–2510. 4. Nissen S.E. et al. PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. N Engl J Med. 2016 Dec 29; 375(26): 2519–2529. 5. Chan F.K. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. Lancet. 2010 Jul 17; 376(9736): 173–179. 6. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Целебрекс® ЛП-002118, N015986/01. НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат, ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2, ЖК – желудочно-кишечный, СС – сердечно-сосудистый.

ООО «Виатрис». 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, к. 4, этаж 2, помещ./комн. 9/1. Тел.: + 7 (495) 130-0550.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Тройной эффект препарата способствует^{1,2:}

- 1 Уменьшению боли и улучшению функции сустава**
- 2 Замедлению прогрессирования дегенеративных процессов в суставах**
- 3 Снижению риска эндопротезирования суставов и развития инвалидности**

ОРИГИНАЛЬНЫЙ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ ГЛЮКОЗАМИНА СУЛЬФАТ ДЛЯ БАЗОВОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА^{1,3,4}



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДОНА®

Международное непатентованное или группировочное наименование: глюкозамин.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Показания к применению: остеоартроз периферических суставов и позвоночника, остеохондроз.

Противопоказания. Индивидуальная повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата, тяжелая хроническая почечная недостаточность. Не рекомендуется назначение препарата при беременности и в период грудного вскармливания, а также в детском возрасте (до 18 лет) из-за отсутствия научных клинических данных у этой категории пациентов.

Способ применения и дозы. Внутрь. По 2 таблетки 750 мг принимают внутрь 1 раз в сутки предпочтительно во время еды, запивая стаканом воды. Симптоматический эффект наступает через 2-3 недели после применения препарата. Минимальный курс терапии составляет 4-6 недель. При необходимости курс лечения повторяют с интервалом 2 мес. Продолжительность и схему лечения назначает лечащий врач. Если после лечения улучшение не наступает, или симптомы усугубляются, или появляются новые симптомы, необходимо проконсультироваться с врачом. Применять препарат только согласно тем показаниям, тому способу применения и в тех дозах, которые указаны в инструкции.

Побочное действие. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с пероральным приемом, являются тошнота, боль в животе, диспепсия, метеоризм, запор и диарея. Описанные побочные реакции обычно бывают легкими и проходящими. Частое: головная боль, сонливость, усталость.

Форма выпуска. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 750 мг. По 60 или 180 таблеток в полистироловом флаконе с защелкивающейся крышкой с контролем первого вскрытия.

Условия хранения: хранить при температуре не выше 25 °С.

Срок годности: 3 года.

Условия отпуска: без рецепта.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата ДОНА® ЛП-001932.

Международное непатентованное название: глюкозамин.

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для приема внутрь.

Показания к применению: первичный и вторичный остеоартрит, остеохондроз, спондилоартроз.

Противопоказания. Гиперчувствительность к глюкозамину, аспартам и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1; фенилкетонурия (из-за содержания в препарате аспартама); беременность и период грудного вскармливания из-за отсутствия научных клинических данных. Дети до 12 лет.

Способ применения и дозы. Взрослые 1 пакетик 1 раз в сутки. Симптоматический эффект наступает через 2-3 недели после начала приема препарата. Минимальный курс терапии составляет 4-6 недель. Продолжительность лечения определяет лечащий врач. Дети старше 12 лет. Режим дозирования аналогичен режиму дозирования для взрослых. Продолжительность лечения определяет лечащий врач. Дети с 0 до 12 лет. Безопасность и эффективность препарата ДОНА® у детей до 12 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Побочное действие: переносимость препарата хорошая, в отдельных случаях возможны: гастралгия, метеоризм, диарея, запор, аллергические реакции — крапивница, зуд.

Форма выпуска. 1500 мг глюкозамина сульфата в пакетики. По 20 или 30 пакетиков в картонной пачке.

Срок годности: 3 года.

Условия хранения: хранить при температуре не выше 25°С.

Условия отпуска: без рецепта.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата ДОНА®, порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 1500 мг.

Регистрационный номер: ЛП-№(004081)-(РГ-РУ).

Международное непатентованное название: глюкозамин.

Лекарственная форма: раствор для внутримышечного введения.

Показания к применению: первичный и вторичный остеоартрит, остеохондроз, спондилоартроз.

Противопоказания. Индивидуальная повышенная чувствительность к глюкозамину, лидокаина гидрохлориду и другим компонентам препарата. Вследствие наличия лидокаина в составе продукта он противопоказан больным с нарушениями сердечной проводимости и острой сердечной недостаточностью, эпилептиформными судорогами в анамнезе, тяжелыми нарушениями функций печени и почек; в период беременности и лактации, а также в детском возрасте до 12 лет.

Способ применения и дозы. Внутримышечно! Препарат не предназначен для внутривенного введения. Перед использованием смешать раствор Б (растворитель) с раствором А (раствор препарата) в одном шприце. Приготовленный раствор препарата вводят внутримышечно по 3 мл (растворы А + Б) 3 раза в неделю на протяжении 4-6 недель. Инъекции препарата можно сочетать с приемом препарата внутрь в порошке для приготовления раствора для приема внутрь (пакетики). Продолжительность и схему лечения назначает лечащий врач.

Побочное действие. Переносимость препарата хорошая. В отдельных случаях возможны: метеоризм, диарея, запор, аллергические реакции — крапивница, зуд. Из-за содержания в препарате лидокаина возможны: тошнота, рвота, сонливость, диплопия, головная боль, головокружение, онемение языка и слизистой оболочки рта, тремор, эйфория, дезориентация, нарушение сердечной проводимости.

Форма выпуска. Раствор для внутримышечного введения 200 мг/мл. По 2 мл в ампулы А прозрачного светозащитного стекла, тип 1, ампулы имеют кольцо белого цвета, обозначающее место надлома ампул. Растворитель. По 1 мл в ампулы Б прозрачного бесцветного стекла, тип 1, ампулы имеют кольцо белого цвета, обозначающее место надлома ампул. По 6 ампул А в ПВХ-планшете и 6 ампул Б (растворитель) в ПВХ-планшете помещают вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Срок годности: 2 года.

Условия хранения: при температуре не выше 25 °С.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата ДОНА®, раствор для внутримышечного введения, 200 мг/мл.

Регистрационный номер: П N013737/01.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДОНА® ЛП-001932, ЛП-№(004081)-(РГ-РУ), П N013737/01. 2. Дыдыкина И.С., Денисов Л.Н., Коваленко П.С., Лиля А.М. История открытия и многолетний опыт применения глюкозамина сульфата в клинической практике // Эффективная фармакотерапия. 2020. 16(16): 26-34. 3. Bruyere O. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) // Semin Arthritis Rheum. 2019. Dec. 49(3): 337-350. 4. Патент на способ изготовления терапевтически активной кристаллической формы глюкозамина сульфата US 5847107.