



Симптоматическая терапия ревматических заболеваний

Хронические заболевания суставов, такие как ревматоидный артрит и остеоартроз, сопровождаются не только постепенной утратой функции пораженного сустава, но и болевым синдромом. Существующая патогенетическая терапия ревматических заболеваний не позволяет в полной мере решить проблему уменьшения выраженности клинических проявлений, а значит, симптоматическая терапия не утратила своей актуальности. Какие нестероидные противовоспалительные препараты выбрать в конкретном случае? Почему «вторую молодость» переживают симптоматические медленнодействующие препараты? Эти и другие вопросы обсуждались во время симпозиума, состоявшегося в рамках VI съезда ревматологов России (Москва, 16 мая 2013 г.).



Д.м.н.
А.Е. Каратеев

Как отметил д.м.н. Андрей Евгеньевич КАРАТЕЕВ (Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой РАМН), сегодня существуют два основных подхода к терапии ревматических заболеваний. Первый предполагает использование средств, воздействующих на основные звенья патогенеза, прежде всего генно-инженерных биологических препаратов, второй – медикаментов, купирующих болевой синдром, в первую очередь нестероидных проти-

Нестероидные противовоспалительные препараты в практике ревматолога

вовоспалительных препаратов (НПВП). Когда генно-инженерные биологические препараты стали применяться в клинической практике, сложилось мнение, что эти средства позволят полностью отказаться от традиционных НПВП. Однако вскоре стало ясно, что потребность в НПВП у пациентов сохраняется.

Согласно научным данным, в основе болевого синдрома далеко не всегда лежит то или иное заболевание. Например, люмбагия в 70% случаев обусловлена функциональными причинами и лишь в 1% – наличием у пациента прогрессирующей патологии позвоночника¹. В то же время наличие на рентгенограмме или томограмме признаков патологии позвоночника слабо коррелирует с выраженностью болевого синдрома. Тем не менее российские врачи продолжают назначать многочисленные обследования всем, кто обращается за помощью по поводу боли в спине. Пока пациент получает направления и про-

ходит процедуры, боль из острой переходит в хроническую, то есть утрачивает защитную функцию и становится самостоятельным заболеванием.

Многие проблемы, с которыми сталкиваются пациенты с хронической болью, врачи создают сами, предлагая пациенту потерпеть или свыкнуться с болью.

Расхожее мнение о том, что от боли не умирают, давно опровергнуто: болевой синдром приводит к выбросу катехоламинов, развитию депрессии, увеличивает риск возникновения тромбозов и повышения артериального давления. Известно, что эпизоды боли в спине чаще 1 раза в сутки в 2,13 раза повышают риск гибели от сердечно-сосудистых причин². Надо также учитывать, что взгляды врача и пациента на цели лечения не всегда совпадают. Пациенту важен не диагноз, а самочувствие. Именно поэтому врач, который быстро избавляет пациента от боли, имеет репутацию хорошего, а тот, кто не



Сателлитный симпозиум компании «Сотекс»

уделяет внимания купированию болевого синдрома, – бесполезно. Однако, как показывают масштабные зарубежные исследования, изучающие эффективность симптоматической терапии, избавить пациента от боли чрезвычайно сложно. Согласно данным, полученным в Великобритании, в 30–60% случаев пациенты с хронической болью требуют замены препарата уже в первые месяцы лечения³. Это означает, что 30–60% пациентов недовольны лечением врачом.

Лечение хронической боли осложняется и тем, что в ее основе лежит множество патогенетических механизмов. Даже если заболевание, вызвавшее хроническую боль, не относится к воспалительным, воспаление участвует в развитии болевого синдрома, а значит, он будет сопровождаться повышением уровня интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухоли альфа, простагландинов. Помимо воспалительных процессов в патогенезе болевого синдрома особое место занимают энтезопатии, мышечный спазм, нарушение биомеханики сустава.

На каждое звено патогенеза хронической боли нужно воздействовать отдельно. Так, для борьбы с мышечным спазмом применяются миорелаксанты, для восстановления нормальной биомеханики – ортезы. В каждом конкретном случае необходимо учитывать возможные механизмы формирования хронической боли и назначать соответствующее лечение.

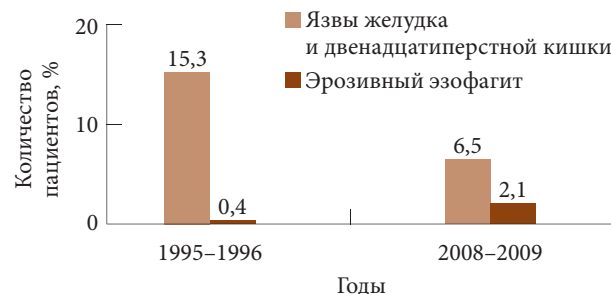
Безусловно, для симптоматической терапии болевого синдро-

ма у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата могут (и должны) применяться средства разных фармакологических групп, однако лечение целесообразно начинать с приема НПВП.

Применение НПВП может быть сопряжено с риском развития нежелательных побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы. Задача врача заключается в том, чтобы прогнозировать нежелательные явления и принимать меры, направленные на предотвращение их развития. Гастропатии (кровотечения, перфорации, язвы) и сердечно-сосудистые осложнения (инфаркты, инсульты, внезапная коронарная смерть) на фоне приема НПВП развиваются приблизительно с одинаковой частотой, их распространенность составляет 0,5–1 случаев на 100 больных в год.

К факторам риска, повышающим вероятность нежелательных явлений со стороны ЖКТ, относят пожилой возраст, применение лекарственных средств, влияющих на свертываемость крови, эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ в анамнезе, прием высоких доз НПВП или комбинации препаратов данной группы.

Вероятность развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы также поддается прогнозированию: она возрастает у пациентов старших возрастных групп, страдающих гипертонической болезнью в стадии декомпенсации, ишемической болезнью сердца, а также у пациентов, имеющих в анамне-



Количество больных ревматоидным артритом в 1995–1996 гг. составило 984, в 2008–2009 гг. – 1018 человек.

Рис. 1. Динамика числа серьезных осложнений со стороны ЖКТ у больных ревматоидным артритом за 12 лет

зе операции по коронарному стентированию, и т.д.

Сегодня российский фармацевтический рынок предлагает множество препаратов группы НПВП. В целом за последние годы подход к лечению ревматических заболеваний существенно изменился: вместо неселективных НПВП чаще используют умеренно-селективные и селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), что, по данным докладчика, привело к снижению частоты гастропатий, обусловленных приемом НПВП (рис. 1)⁴.

Препаратами, в наибольшей степени повлиявшими на уменьшение числа гастропатий, считаются умеренно-селективные НПВП – нимесулид и мелоксикам. Хорошая переносимость мелоксикама была отмечена в ряде научных работ, например в исследовании MELISSA (Meloxicam Large Scale International Study Safety Assessment) (рис. 2)⁵. В ходе этого исследования, в котором участвовали 9323 пациента с остеоартрозом, нежелательные явления и случаи отмены НПВП при

¹ Last A.R., Hulbert K. Chronic low back pain: evaluation and management // Am. Fam. Physician. 2009. Vol. 79. № 12. P. 1067–1074.

² Zhu K., Devine A., Dick I.M. et al. Association of back pain frequency with mortality, coronary heart events, mobility, and quality of life in elderly women // Spine (Phila Pa 1976). 2007. Vol. 32. № 18. P. 2012–2018.

³ Gore M., Sadosky A.B., Leslie D.L. et al. Therapy switching, augmentation, and discontinuation in patients with osteoarthritis and chronic low back pain // Pain Pract. 2012. Vol. 12. № 6. P. 457–468.

⁴ Карамеев А.Е. НПВП-гастропатия: динамика за 12 лет // Научно-практическая ревматология. 2001. № 3. С. 20–25.

⁵ Hawkey C., Kahan A., Steinbrück K. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment // Br. J. Rheumatol. 1998. Vol. 37. № 9. P. 937–945.



Рис. 2. Сравнительная суммарная переносимость мелоксикама и диклофенака (данные исследования MELISSA)

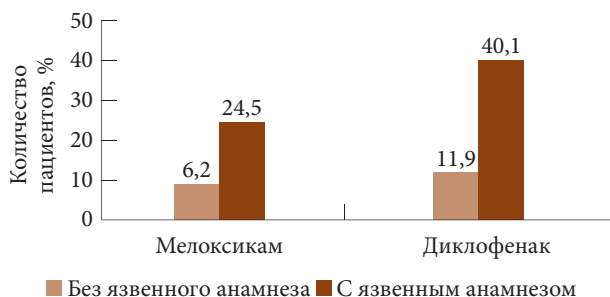


Рис. 3. Частота выявления язв и множественных эрозий ЖКТ у больных, принимавших мелоксикам и диклофенак, в период 2002–2004 гг. (данные НИИР РАМН)

применении мелоксикама наблюдались статистически значимо ($p < 0,01$) реже, чем при использовании диклофенака.

Другая работа, проведенная в нашей стране, показала, что применение мелоксикама сопряжено с меньшим риском развития осложнений со стороны ЖКТ по сравнению с диклофенаком (рис. 3)⁶.

Интересно, что диклофенак, традиционно считавшийся безопасным для сердечно-сосудистой системы препаратом, согласно данным Р. McGettigan и D. Henry⁷, способен повышать риск сосудистых катастроф на 40%. Благодаря отсутствию влияния на анти-тромбоцитарное действие аспирина мелоксикам, напротив, хорошо сочетается с приемом низких доз аспирина, назначаемых многим пациентам старших возрастных групп с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Как особо подчеркнул А.Е. Каратеев, не следует забывать и о таком неоспоримом достоинстве мелоксикама, как доверие к нему врачей и пациентов.

Другое средство из группы НПВП – нимесулид – также хорошо знакомо российской аудитории. Нимесулид показан для лечения хронической и острой

боли. Безопасность нимесулида в отношении риска развития гастропатий подтверждена в ряде исследований⁸. Препарат хорошо переносится. Его дженерики, например Немулес, отличаются умеренными ценами.

И наконец, еще одно известное средство – кетопрофен. Этот неселективный НПВП успешно применяется в разных областях медицины, однако при его использовании надо обращать внимание на состояние ЖКТ и при необходимости назначать гастропротективные средства. В то же время, как и большинство других неселективных НПВП, этот препарат не вызывает осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, что делает его незаменимым в некоторых клинических ситуациях. Дженерики кетопрофена, в частности препарат Фламакс, характеризуются приемлемой ценой и высоким качеством.

Завершая выступление, д.м.н. А.Е. Каратеев подчеркнул, что врач должен в каждом конкретном случае индивидуально подходить к выбору НПВП для купирования болевого синдрома.

Место симптоматических медленнодействующих препаратов в терапии остеоартроза

В начале своего выступления д.м.н. Людмила Ивановна АЛЕКСЕЕВА (Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой РАМН) обозначила основные цели терапии остеоартроза – замедление прогрессирования заболевания и уменьшение выраженности симптомов.

Во многих клинических рекомендациях по лечению остеоартроза

различной локализации упоминаются симптоматические препараты замедленного действия, прежде всего глюкозамин и хондроитина сульфат. Последний включен в рекомендации EULAR (The European League Against Rheumatism – Европейская антиревматическая лига) по лечению остеоартроза коленных суставов (уровень доказательности – 1А), тазобедренных суставов (уровень

⁶ Каратеев А.Е. Гастродуоденальные осложнения на фоне приема мелоксикама в реальной клинической практике // Научно-практическая ревматология. 2006. № 1. С. 28–33.

⁷ McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies // PLoS Med. 2011. Vol. 8. № 9. e1001098.

⁸ Castellsague J, Pisa F, Rosolen V. et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy // Pharmacoepidemiol. Drug. Saf. 2013. Vol. 22. № 4. P. 365–375.



Д.м.н.
Л.И. Алексеева



Сателлитный симпозиум компании «Сотекс»

Юридические аспекты в работе врача

Наделавший шума Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» породил множество мифов. Один из них гласит: сотрудничество врачей и фармацевтических компаний запрещено на законодательном уровне.

Вот как прокомментировал эту ситуацию Дмитрий Сергеевич ЗУБКОВ, ведущий юрист Ассоциации травматологов-ортопедов г. Москвы.

Действительно, в статье 74 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» предусмотрены определенные ограничения в отношении профессиональной деятельности медицинских работников, но о полном запрете сотрудничества речь не идет. Итак, медицинские работники не вправе:

1) принимать от организаций, занимающихся разработкой, производством и/или реализацией лекарственных препаратов, медицинских изделий, организаций, обладающих правами на использование торгового наименования лекарственного препарата, организаций оптовой торговли лекарственными средствами, аптечных организаций (их представителей, иных физических и юридических лиц, осуществляющих свою деятельность от имени этих организаций) подарки, денежные средства, а также принимать участие в развлекательных мероприятиях, проводимых за счет средств компаний, представителей компаний;

2) заключать с компанией, представителем компании соглашения о назначении или рекомендации пациентам лекарственных препаратов, медицинских изделий;

3) получать от компании, представителя компании образцы лекарственных препаратов, медицинских изделий для вручения пациентам;

4) предоставлять при назначении курса лечения пациенту недостоверную, неполную или искаженную информацию об используемых лекарственных препаратах, о медицинских изделиях;

5) осуществлять прием представителей фармацевтических компаний, производителей или продавцов медицинских изделий;

6) выписывать лекарственные препараты, медицинские изделия на бланках, содержащих информацию рекламного характера, а также на рецептурных бланках, на которых заранее напечатано наименование лекарственного препарата, медицинского изделия.

Каждый из этих запретов породил как минимум одну легенду. Например, первый пункт трансформировался в запрет на бесплатный обед в кафе во время симпозиума. Между тем фармацевтические компании по-прежнему имеют право организовывать мероприятия для участников конгрессов и симпозиумов, если в этих мероприятиях присутствует образовательный компонент. Вознаграждения врачам от фармкомпаний разрешены в тех случаях, когда речь идет о проведении клинических исследований, а также о педагогической или научной деятельности.

Положения второго пункта в российских реалиях звучат несколько странно. Договоры с фармкомпаниями о назначении препаратов в нашей стране никогда не подписывались. Этот пункт был заимствован из американского законодательства и в России практического значения не имеет, поскольку ограничивает практику, которая в нашей стране не ведется.

Запрет на получение образцов лекарственных средств для передачи пациентам действительно установлен. Он не действует только в том случае, когда речь идет о клинических исследованиях.

Ряд вопросов вызывает четвертое ограничение. К сожалению, на сегодняшний день не существует эталона полноты информации. Если врач, назначая пациенту 3–4 препарата, будет сообщать информацию о каждом хотя бы в объеме инструкции по применению, 15-минутная консультация превратится в часовую лекцию по фармакогнозии. То же относится и ко второй части запрета: даже простое перечисление полного списка дженериков ряда



Д.С. Зубков

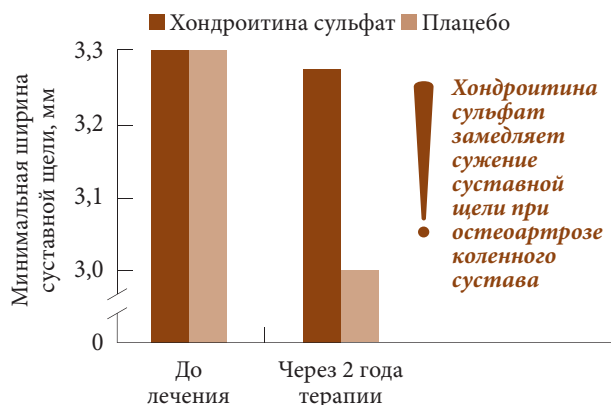
препаратов заняло бы большую часть времени, отведенного на прием.

Запрет на общение с представителями фармкомпаний, предусмотренный в пятом пункте, носит относительный, а не абсолютный характер. Врачи не имеют права общаться с медицинскими представителями в свое рабочее время, за исключением трех ситуаций: 1) в медицинском учреждении проводится клиническое исследование препарата, производимого фармкомпанией;

2) администрация медицинского учреждения организовала собрание сотрудников с целью повышения их профессионального уровня;

3) врач сообщил компании-производителю о нежелательных реакциях, развившихся на фоне применения препарата.

И наконец, в шестом пункте вопросы вызывает сама формулировка бланков, содержащих информацию рекламного характера. Приказом Минздрава России от 12.02.2007 № 110 утверждены формы бланков, на которых разрешено выписывать рецепты. Это специальный рецептурный бланк на наркотическое средство и психотропное вещество, а также формы 148-1/у-88 «Рецептурный бланк», 107-1/у «Рецептурный бланк», 148-1/у-04 (л) «Рецепт» и 107-1/у-06 (л) «Рецепт». Никакие другие образцы полиграфической продукции для указанных целей применяться не должны. ☺



$p = 0,01$

Рис. 4. Структурно-модифицирующие свойства хондроитина сульфата

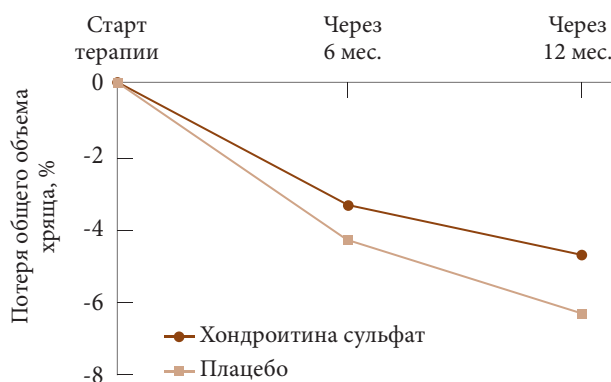


Рис. 5. Влияние хондроитина сульфата на торможение потери суставного хряща у пациентов с остеоартрозом

доказательности – 1B), суставов кистей (уровень доказательности – 1B). Важнейшим механизмом развития остеоартроза является так называемый цитокиновый шторм, воздействующий на все звенья патогенеза заболевания. Он влияет на ремоделирование хряща и субхондральной кости, а также, что очень важно, приводит к активации системы бел-

ков ядерного фактора «каппа би» (NF-κB), наблюдаемой при многих хронических неинфекционных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, псориаз, атеросклероз, болезнь Паркинсона). Последнее обстоятельство указывает на то, что система белков NF-κB имеет общесоматическое значение, а ее активация представляет серьезнейшую проблему. Хондроитина сульфат способен ингибировать активацию NF-κB, благодаря чему синтез цитокинов уменьшается и прогрессирование болезни замедляется. В частности, на фоне приема хондроитина сульфата наблюдается замедление сужения суставной щели – на сегодняшний день основного маркера скорости развития остеоартроза (рис. 4)⁹.

Еще одним показателем, позволяющим оценивать состояние пораженного остеоартрозом сустава, является объем хряща (он вычисляется на основании данных МРТ-исследования) – по мере развития остеоартроза объем хряща уменьшается. Доказано, что применение хондроитина сульфата замедляет этот процесс (рис. 5)¹⁰ и снижает суточную потребность в НПВП, что косвенно указывает на противовоспалительный эффект хондроитина сульфата¹¹.

При остеоартрозе наблюдается ускорение костной резорбции субхондральной кости. Хондроитина сульфат уменьшает экспрессию гена RANKL, что приводит к замедлению резорбции и восстановлению нормального течения процессов костного ремоделирования.

Л.И. Алексеева привела результаты исследования, в ходе которого

оценивали эффективность терапии хондроитина сульфатом не только сразу после завершения курса, но и через год. Было показано, что применение хондроитина сульфата достоверно снижает число обострений остеоартроза, а также госпитализаций и обращений за амбулаторной помощью по поводу данного заболевания. Кроме того, уменьшение выраженности болевого синдрома на фоне приема хондроитина сульфата способствовало снижению частоты обострений гипертонической болезни и других сопутствующих заболеваний¹².

Относительно недавно на российском рынке появился препарат Хондрогард, инъекционная форма хондроитина сульфата. С целью оценки его эффективности, переносимости и безопасности в 2012 г. под руководством Л.И. Алексеевой было проведено двухмесячное проспективное исследование. В исследовании приняли участие 70 пациентов с остеоартрозом II–III стадии, которые получали Хондрогард по следующей схеме: три инъекции по 1 мл (100 мг) через день, начиная с четвертой инъекции по 2 мл (200 мг) через день, курс 25–30 инъекций.

Эффект от лечения наблюдался уже на 23-й день, то есть инъекционная форма хондроитина сульфата начинает действовать быстрее пероральной, что позволяет сократить длительность стартового курса НПВП, назначаемого на время, пока не начнет действовать хондроитина сульфат.

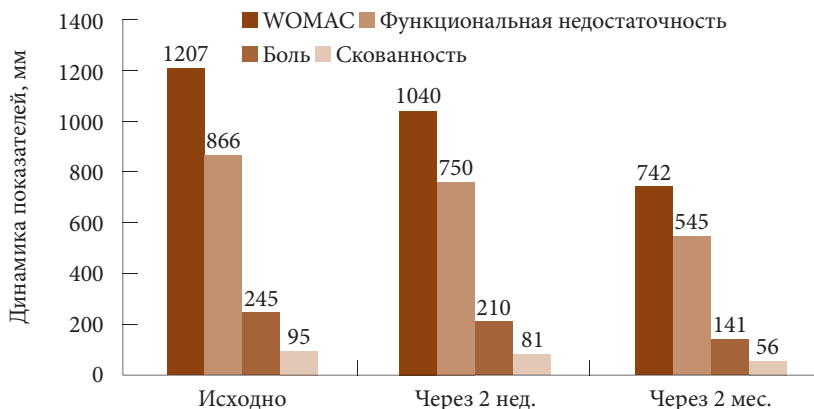
Пациенты и врачи отметили не только быстрое начало действия Хондрогарда, но и высокую эффективность препарата в отно-

⁹ Reginster J., Kahan A., Vignon E. et al. A two-year prospective randomized double-blind controlled study assessing the effect of chondroitin sulfate on the structural progression of knee osteoarthritis: STOPP // Arthr. Rheum. 2006 (suppl.). AB–L42.

¹⁰ Tat S.K., Pelletier J.P., Vergés J. et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study // Arthritis Res. Ther. 2007. Vol. 9. № 6. R117.

¹¹ Wildi L.M., Raynauld J.P., Martel-Pelletier J. et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. № 6. P. 982–989.

¹² Насонова В.А., Алексеева Л.И., Архангельская Г.С. и др. Итоги многоцентрового клинического исследования препарата Структум в России. Новые возможности в лечении остеоартроза и остеохондроза. М., 2006. С. 5–7.



Указаны средние значения. $P < 0,001$ для всех показателей.

Рис. 6. Оценка эффективности, переносимости и безопасности Хондрогарда у больных остеоартрозом

шении симптомов остеоартроза: через 2 месяца терапии индекс WOMAC уменьшился на 465 мм по сравнению с исходным значением, выраженность функциональной недостаточности – на 37%, боли – на 43%, скованности – на 41% (рис. 6)¹³.

По окончании исследования хороший эффект был отмечен у 59% пациентов, удовлетворительный – у 31%. Докладчик подчеркнула, что эти показатели можно считать очень хорошими, когда речь идет о двухмесячном курсе симптоматических препаратов замедленного действия.

И наконец, еще одно важнейшее свидетельство в пользу способности хондроитина сульфата влиять не только на симптомы заболевания, но и на его прогрессирование – снижение потребности пациентов в тотальном эндопротезировании.

Еще одна группа препаратов для лечения остеоартроза – средства на основе неомыляемых соединений масла авокадо/сои – продемонстрировала эффективность в отношении остеоартроза тазобедренных суставов. Структурно-модифицирующий эффект препаратов был показан в метаанализе

контролируемых клинических исследований¹⁴. Имеются данные и об эффективности ингибиторов интерлейкина-1 в отношении симптомов остеоартроза¹⁵.

Л.И. Алексеева завершила выступление коротким рассказом о применении препаратов на основе гиалуроновой кислоты. Сегодня на фармацевтическом рынке представлен ряд средств, действующим веществом которых является гиалуроновая кислота или ее производные. Препараты различаются молекулярной массой, но не эффективностью¹⁶. Все препараты гиалуроновой кислоты эффективно влияют на симптомы остеоартроза коленных суставов: уменьшают боль, скованность, увеличивают объем движений в пораженных суставах. В частности, данные российского исследования, в котором изучали препарат Синокрон, показали, что курс из 5 инъекций позволяет снизить дозу НПВП почти у половины больных¹⁷.

В наши дни симптоматические препараты замедленного действия переживают ренессанс. Они широко применяются у пациентов с остеоартрозом и уменьшают не только симптомы заболевания, но и скорость его прогрессирования.

суставов – дегенеративных поражений, к которым относится, в частности, остеоартроз, помимо НПВП могут применяться так называемые симптоматические медленнодействующие препараты, не только влияющие на симптомы заболевания, но и оказывающие структурно-модифицирующее действие. ☺

Заключение

На протяжении десятилетий симптоматическая терапия остается важнейшей составляющей лечения ревматических заболеваний. Даже сегодня, когда у врачей есть возможность повлиять на патогенез ревматоид-

ного артрита, болезни Бехтерева и др., средства, снижающие выраженность симптомов, по-прежнему актуальны. В этих случаях ревматологи назначают НПВП.

Для симптоматического лечения другой группы заболеваний

¹³ Алексеева Л.И., Аникин С.Г., Зайцева Е.М. и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом // Фарматека. 2013. № 7. С. 60–64.

¹⁴ Christensen R., Bartels E.M., Astrup A. et al. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials // Osteoarthritis Cartilage. 2008. Vol. 16. № 4. P. 399–408.

¹⁵ Rintelen B., Neumann K., Leeb B.F. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis // Arch. Intern. Med. 2006. Vol. 166. № 17. P. 1899–1906.

¹⁶ Divine J.G., Zazulak B.T., Hewett T.E. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a systematic review // Clin. Orthop. Relat. Res. 2007. № 455. P. 113–122.

¹⁷ Лиля А.М. Оптимизация лечения остеоартроза: препараты гиалуроновой кислоты // Consilium medicum. 2008. Т. 10. № 7. С. 124–128.