



Северо-Западный
государственный
медицинский
университет
им. И.И. Мечникова

Роль комбинированного препарата Терафлекс в лечении остеоартроза у коморбидных пациентов

К.В. Раймуев

Адрес для переписки: Кирилл Владимирович Раймуев, r-kn@mail.ru

Коронарный атеросклероз и связанные с ним осложнения в значительной степени определяют клиническое течение и исходы большинства ревматических заболеваний. Именно поэтому таким больным необходима сочетанная терапия, направленная в том числе на ключевые звенья атерогенеза. В статье рассмотрено влияние Терафлекса у мужчин с остеоартрозом и ишемической болезнью сердца на проявления коронарного атеросклероза. Так, на фоне приема Терафлекса в составе комбинированной терапии частота приступов стенокардии в неделю снизилась на 65%, интенсивность ангинозных болей – на 52%, потребность в нитроглицерине – на 66%.

Ключевые слова: остеоартроз, коронарный атеросклероз, коморбидность, Терафлекс

Остеоартроз (ОА) является наиболее распространенной формой патологии суставов, при которой поражаются суставной хрящ, субхондральная кость и вспомогательные суставные образования. Этиологию данного заболевания связывают с генетическими факторами, особенностями гормонального и иммунного статуса, состоянием метаболизма

и локальными биомеханическими факторами.

Наблюдение за данными пациентами позволяет отнести ОА к заболеваниям, существенно ухудшающим качество жизни и имеющим тенденцию к хронизации и прогрессированию.

В настоящее время ОА является не только медицинской, но и социально-экономической проблемой, поскольку становится одной

из основных причин нарушения функции опорно-двигательного аппарата и стойкой потери трудоспособности [1, 2]. В связи с этим современная ревматология ставит задачу ранней диагностики ОА. Основными методами диагностики считаются:

- ✓ ультразвуковое исследование пораженных суставов;
 - ✓ магнитно-резонансная томография (МРТ) суставов с T2-картированием хряща;
 - ✓ артроскопия с биопсией и гистологическим исследованием синовиальной оболочки и хряща;
 - ✓ определение уровней цитокинов в сыворотке крови и синовиальной оболочке;
 - ✓ исследование гормональных и биохимических маркеров обмена хрящевой и костной ткани.
- Необходимо отметить, что МРТ в силу высокой контрастности, отсутствия ионизирующего излучения и возможности многоплоскостного исследования суставного хряща превосходит традиционные методы диагностики. Так, в отличие от рентгенографии при помощи МРТ можно



произвести точную количественную оценку изменений гиалинового хряща [3].

Дегенеративный процесс в суставе развивается в течение длительного времени, и патогенные процессы на ранней, средней и поздней стадиях заболевания различны. Ключевое событие в развитии ОА – повреждение суставного хряща и аномальное поведение хондроцитов, определяющее репаративный ответ с формированием остеофитов и развитием синовита. При нарушении процессов дифференцировки хондроциты избыточно продуцируют ферменты, разрушающие матрикс (металлопротеиназы, коллагеназы и агреканызы). В результате изменяется передача анаболических сигналов, в частности от трансформирующего фактора фибробластов (transforming growth factor beta 1 – TGF-бета 1) в хондроцитах, что приводит к деструкции хряща. Известно, что TGF-бета 1 является анаболическим фактором, способным противодействовать катаболическому цитокину – интерлейкину 1 бета (ИЛ-1 бета).

Предполагают, что у лиц молодого возраста активная блокировка дифференцировки хондроцитов в суставном хряще поддерживается достаточно высокими уровнями половых гормонов. Показано, что хондроциты экспрессируют весь набор ферментов, обеспечивающих местный синтез половых гормонов из ДНЭА, и рецепторов к этим гормонам.

Процессы пролиферации и дифференцировки хондроцитов регулируются также гормоном роста (соматотропным гормоном), глюкокортикоидами, а также факторами роста (инсулиноподобным, механическим, ингибирования лейкемии и т.д.).

К факторам, поддерживающим катаболические процессы в хряще, относят прежде всего ИЛ-1 бета, а также фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), ИЛ-6, -8, которые избыточно производятся хондроцитами, вовлеченными в воспалительный процесс [4, 5].

Понимание механизма регуляции процессов поддержания гомеостаза суставных тканей, а также знание ведущих патогенетических процессов, которые различаются у лиц разных возрастных групп и связаны с полом и генетическим полиморфизмом, необходимы для оптимизации лечения дегенеративных и воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Традиционное консервативное лечение (прием нестероидных противовоспалительных препаратов, анальгетиков, внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов, физиотерапевтические процедуры) способно лишь уменьшить боль и признаки воспаления, но не повлиять на исход заболевания. Кроме того, применение этих препаратов ограничено наличием сопутствующей сердечно-сосудистой и гастроинтестинальной патологии [5–7]. Именно поэтому современные исследования направлены на поиск препаратов, способных замедлить прогрессирование ОА. К таким препаратам можно отнести симптоматические средства медленного действия для лечения остеоартроза (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis – SYSADOA) – хондропротекторы. Хондропротекторы, с одной стороны, уменьшают боль и улучшают функции сустава, с другой – улучшают метаболизм хряща, замедляют или предупреждают его деструкцию [8].

Сегодня актуальным и эффективным в лечении ОА становится комплексный подход, предполагающий:

- 1) режим и нутриционный контроль;
- 2) лечебную физкультуру (анаэробные и аэробные нагрузки);
- 3) физиотерапевтические мероприятия;
- 4) фармакологические методы:
 - ✓ локальную терапию (мази, гели и около- и внутрисуставные инъекции);
 - ✓ системную терапию (обезболивающую, противовоспалительную, метаболическую и базисную (болезнь-модифицирующую SYSADOA)).

Разработка эффективных базисных препаратов для лечения ОА затруднена из-за отсутствия адекватных моделей ОА, общедоступных и стандартизированных маркеров этого заболевания, его гетерогенности, диссоциации между клиническими проявлениями, данными лучевых методов диагностики и морфологических исследований даже у одного и того же пациента. Кроме того, возрастает роль коморбидных состояний, усложняющих подбор адекватной терапии. Особое место среди них занимает коронарный атеросклероз [9].

Результаты проспективных исследований показывают, что коронарный атеросклероз и связанные с ним осложнения в значительной степени определяют клиническое течение и исходы большинства ревматических заболеваний. Ассоциация ревматической патологии с сердечно-сосудистыми заболеваниями (в первую очередь ишемической болезнью сердца (ИБС)) не случайна, поскольку иммуновоспалительные механизмы патогенеза атеросклероза и аутоиммунной ревматической патологии сходны. Атеросклеротическое поражение сосудистой стенки протекает замедленно. В пораженных атеросклерозом артериях выявляют лимфоцитарную инфильтрацию, а эндотелий таких сосудов экспрессирует HLA II класса (human leucocyte antigen) и «поздние» молекулы клеточной адгезии. В крови больных ИБС выявляются провоспалительные цитокины (ИЛ-1, -6, ФНО-альфа) и острофазовые белки (С-реактивный белок), содержание которых коррелирует со стадией заболевания. Однако в отличие от аутоиммунных заболеваний при атеросклерозе индукция клеточного иммунного ответа вызвана модифицированными липопротеинами, накапливающимися в интиме артерий и приобретающими свойства аутоантигенов.

В клинических и морфологических исследованиях установ-



лено, что ревматическая патология потенцирует атерогенез. Это обусловлено эндотелиальной дисфункцией, повышением уровня ряда цитокинов, продукцией белков «острой» фазы воспаления, активацией тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, синтезом антифосфолипидных антител.

Медикаментозная терапия ИБС предполагает прием препаратов, влияющих на прогноз заболевания (ингибиторов ангиотензин-превращающего фактора, антиагрегантов, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов)), и препаратов симптоматической терапии (бета-адреноблокаторов, антагонистов кальциевых каналов, нитратов, ивабрадина). При этом базисные средства лечения ОА эффективны в отношении системных проявлений заболевания, но не решают проблему атерогенеза.

Именно поэтому при наличии у больного ОА коронарного атеросклероза необходима сочетанная терапия, направленная в том числе на ключевые звенья атерогенеза. Комбинированный препарат Терафлекс (500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг хондроитина сульфата) обладает противовоспалительным, анальгетическим и хондропротективным действием, что было доказано многочисленными рандомизированными исследованиями [4, 10–13].

Целью нашего исследования препарата Терафлекс у мужчин с ОА и ИБС стала оценка способности препарата влиять на проявления коронарного атеросклероза.

Группа исследования включала 28 пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Средний возраст участников – $52 \pm 5,3$ года, длительность заболевания – $4,2 \pm 2,5$ года; II функциональный класс стенокардии диагностирован у 10 больных, III класс – у 14, IV класс – у 4 больных. Режим приема Терафлекса – по одной капсуле три раза в день в течение трех месяцев.

Группа контроля (без Терафлекса) – 30 пациентов с ОА и ИБС в возрасте $55 \pm 7,5$ года, длительность заболевания – $4 \pm 3,4$ года; II функциональный класс стенокардии диагностирован у 12 больных, III класс – у 13, IV класс – у 5 больных.

Все участники исследования принимали базисные препараты (изосорбида мононитрат, бета-адреноблокаторы или антагонисты кальция, аспирин) и статины. Противовоспалительная, анальгетическая и симптоматическая терапия ОА в обеих группах была сопоставимой. Это позволило в обеих группах достичь достоверно не различающихся показателей активности ОА. Для их оценки использовались визуальная аналоговая шкала (ВАШ), индексы Лекена

и выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index – WOMAC) [2, 3].

Всем пациентам была выполнена многопроекционная коронарная ангиография на аппарате фирмы Siemens (Германия). Для оценки функционального класса стенокардии проведена проба с физической нагрузкой (тредмил-тест). По стандартной методике выполнено трансторакальное эхокардиографическое исследование – аппарат Logic-500 (General Electric, США). Уровни ИЛ-1 бета, -2, -6, -8, ФНО-альфа были измерены при поступлении и по окончании терапии (метод иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы Amersham (Англия)).

Для математической обработки результатов применялись статистические пакеты программ Exell и Statistica-5.

Большинство пациентов, получавших Терафлекс, отметили существенное уменьшение клинических проявлений ИБС: сокращение частоты приступов стенокардии, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение самочувствия. Наибольшая редукция приступов отмечалась у пациентов с III функциональным классом стенокардии.

Так, в группе исследования частота приступов стенокардии в неделю снизилась на 65% – с $17,6 \pm 2,5$ до $6,2 \pm 1,3$ ($p < 0,01$). Ангинозные боли по оценке пациентов (1 балл – легкий дискомфорт, 2 балла – загрудинная боль средней интенсивности, 3 балла – тяжелый приступ стенокардии) уменьшились на 52% – с $2,5 \pm 0,3$ до $1,3 \pm 0,15$ балла ($p < 0,05$). В контрольной группе эти показатели снизились на 52,5% ($p < 0,1$) и 25% ($p < 0,5$) соответственно. В группе исследования потребность в нитроглицерине сократилась на 66% – с $19,2 \pm 2,5$ до $5,5 \pm 1,5$ таблеток в неделю ($p < 0,01$), в группе конт-

NB

Терафлекс: способ применения и дозы

Внутри, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды.

Взрослым и детям старше 15 лет в первые три недели назначают по одной капсуле три раза в сутки, в последующие дни – по одной капсуле два раза в сутки.

Рекомендуемая продолжительность курса лечения – от 3 до 6 месяцев.

При необходимости возможно проведение повторных курсов, продолжительность которых устанавливается индивидуально



Таблица. Содержание цитокинов в крови больных до и после лечения, пг/мл

Показатель	Группа исследования		Группа контроля
	до лечения	после лечения	
ИЛ-1 бета	0,51 ± 0,08	0,11 ± 0,03*	0,53 ± 0,12
ИЛ-2	1,37 ± 0,49	2,1 ± 1,1	1,64 ± 3,6
ИЛ-6	4,95 ± 1,67	2,37 ± 0,46	3,08 ± 0,91
ИЛ-8	112,1 ± 21,5	53,9 ± 12,5*	65,9 ± 23,5
ФНО-альфа	0,54 ± 0,15	0,35 ± 0,09	0,61 ± 0,3

* p < 0,05.

роля – на 57% – с 16,1 ± 2,1 до 7,8 ± 0,8 таблетки (p < 0,1).

Результаты суточного мониторинга электрокардиограммы продемонстрировали уменьшение не только эпизодов депрессии сегмента ST, но и продолжительности ишемии. Так, в начале работы ишемическое смещение сегмента ST выявлялось у 84% больных, через три месяца – лишь у 52%. Средняя продолжительность депрессии сегмента ST в течение суток до лечения составляла 14,3 ± 4,2 минуты, по окончании лечения – 8,5 ± 2,0 минуты.

Был сделан вывод: применение Терафлекса в комбинации со стандартной кардиальной терапией оказывает положительное влияние на течение стенокардии, однако механизмы такого эффекта до конца не ясны. Именно поэтому нам представлялось важным оценить влияние Терафлекса на некоторые показатели функционального состояния иммунной системы (цитокины), играющие важную роль в патогенезе ИБС.

Доказано, что у больных ИБС развиваются нарушения в различных звеньях иммунной системы. В последнее время получены данные, позволяющие предположить, что развитие атеросклероза может быть связано с хроническим иммунным воспалением, подобным реакции гиперчувствительности замедленного типа [14]. Об этом свидетельствуют наличие в атеросклеротически измененных артериях

Т- и В-активированных лимфоцитов, отложение IgG и С3-, С5-фрагментов комплемента, очаговое разрастание соединительной ткани. Особая роль в индукции сосудистого повреждения отводится цитокинам ИЛ-1 бета, -2, -6, -8, ФНО-альфа, секретиремым антигенпрезентирующими клетками и лимфоцитами, инфильтрирующими атеросклеротически измененную сосудистую стенку. Непосредственной причиной формирования атеросклероза являются липопротеины. Они попадают в сосудистую стенку посредством неспецифического рецептор-обусловленного эндоцитоза и подвергаются в интиме перекисной трансформации с образованием модифицированных липопротеинов. Измененные липопротеины приобретают свойства аутоантигенов, к которым вырабатываются антитела, титр которых в ряде случаев коррелирует со степенью прогрессирования атеросклероза. Модифицированные липопротеины, присутствующие в большом количестве в богатой макрофагами зоне атеросклеротического процесса, активируют продукцию цитокинов и хемокинов, являющихся стимуляторами Т- и В-клеточной миграции в атеросклеротические бляшки, а также выработки антител и дифференцировки цитотоксических лимфоцитов *in situ*. Через CD40L обеспечивается костимуляторный сигнал для макрофагов и продукция ими провоспалительных цито-

кинов ФНО-альфа, ИЛ-1, -6, -8, -12, а также синтез оксида азота и свободных радикалов, которые усиливают перекисную модификацию липопротеинов низкой плотности в атеросклеротических бляшках [7, 10, 14, 15].

Эти данные подтверждают целесообразность применения у больных коронарным атеросклерозом в качестве этиотропной терапии средств, оказывающих иммунокорректирующее действие.

Динамика содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов на фоне терапии Терафлексом представлена в таблице.

Полученные результаты свидетельствуют об уменьшении активности иммунновоспалительного процесса у больных ОА и ИБС через три месяца терапии: достоверно снизился уровень ИЛ-1 бета и -8 (p = 0,012) и отмечена тенденция к снижению уровня ИЛ-6 и ФНО-альфа.

Таким образом, клиническая эффективность Терафлекса, выразившаяся в сокращении частоты приступов стенокардии, связана с уменьшением иммунновоспалительного процесса в сосудистой стенке – главным образом за счет уменьшения продукции провоспалительных цитокинов. Однако нельзя исключить и прямого вазодилатирующего эффекта хондропротекторов, которые стимулируют в эндотелии выработку таких релаксирующих факторов, как оксид азота и простаглицлин [9, 16–18],



а также общеметаболический эффект, связанный с улучшением обменных процессов в миокарде, способствующим улучшению функциональных показателей работы сердца.

Важно отметить, что все пациенты хорошо переносили назначенную терапию, серьезных побочных действий препарата Терафлекс, потребовавших его отмены, зарегистрировано не было.

Таким образом, применение Терафлекса в составе комбинированной терапии у больных ОА и ИБС способствует улучшению клинической симптоматики заболеваний и является безопасным. ☺

Литература

1. Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Шаранова Е.П. и др. Сравнение постоянного и интермиттирующего лечения больных остеоартрозом коленных суставов комбинированным препаратом «Терафлекс» // Научно-практическая ревматология. 2008. № 3. С. 68–72.
2. Бадочкин В.В. Патогенетическое обоснование терапии остеоартроза комбинированным препаратом Терафлекс // Эффективная фармакотерапия. 2013. Вып. 34. Ревматология, травматология и ортопедия. № 1. С. 20–26.
3. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
4. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. № 8. P. 795–808.
5. Fournier J.P., Sommet A., Bourrel R. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: a population-based cohort study // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2012. Vol. 68. № 11. P. 1533–1540.
6. Suri P., Morgenroth D.C., Hunter D.J. Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities // PMR. 2012. Vol. 4. Suppl. 5. P. S10–19.
7. Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines // Osteoarthritis Cartilage. 2008. Vol. 16. P. 137–162.
8. Barclay T.S., Tsourounis C., McCart G.M. Glucosamine // Ann. Pharmacother. 1998. Vol. 32. № 5. P. 574–579.
9. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk // PLoS Med. 2001. Vol. 8. P. 2–16.
10. Amberger A., Maczek C., Jurgens G. et al. Co-expression of ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1 and Hsp60 in human arterial and venous endothelial cells in response to cytokines and oxidized low-density lipoproteins // Cell Stress Chaperones. 1997. Vol. 2. № 2. P. 94–103.
11. Ethgen O., Reginster J.Y. Degenerative musculoskeletal disease // Ann. Rheum. Dis. 2004. Vol. 63. № 1. P. 1–3.
12. Fransen M., Agalotiis M., Nairn L. et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens // Ann. Rheum. Dis. 2014.
13. Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J. et al. Randomized, double-blind, multicenter, non inferiority clinical trial with combined glucosamine and chondroitin sulfate vs celecoxib for painful knee osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2014. Vol. 22. Suppl. P. S25.
14. Климов А.Н., Нагорнев В.А. Взгляд на решение проблемы атеросклероза // Вестник РАМН. 1999. № 9. С. 33–37.
15. Dinarello C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease // Blood. 1996. Vol. 87. № 6. P. 2092–2147.
16. Lambert C., Mathy-Hartert M., Dubuc J.E. et al. Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate // Arthritis Res. Ther. 2012. Vol. 14. № 2. P. R58.
17. Mach F., Schonbeck U., Bonnefoy J.Y. et al. Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40: induction of collagenase, stromelysin, and tissue factor // Circulation. 1997. Vol. 96. № 2. P. 396–399.
18. Pocobelli G., Kristal A.R., Patterson R.E. et al. Total mortality risk in relation to use of less-common dietary supplements // Am. J. Clin. Nutr. 2010. Vol. 91. № 6. P. 1791–1800.

Combination Preparation Theraflex in the Management of Osteoarthritis in Comorbid Patients

K.V. Raymuyev

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Contact person: Kirill Vladimirovich Raymuyev, r-kn@mail.ru

Clinical course and outcomes of the majority of rheumatic diseases are commonly dependent from concomitant coronary atherosclerosis and its complications. Thus, in such patients, comprehensive treatment should influence key mechanisms of atherogenesis. The article discusses effects of Theraflex on the manifestations of coronary atherosclerosis in males with osteoarthritis and ischemic heart disease. Adding Theraflex to treatment was associated with decreased frequency of anginal attacks (by 65% per week), lower intensity of anginal pain (by 52%) and reduced need for nitroglycerin (by 66%).

Key words: osteoarthritis, coronary atherosclerosis, comorbidity, Theraflex