



Новосибирский
государственный
медицинский
университет

Остеоартроз. Выбор безопасной тактики лечения пациента с коморбидностью

Е.В. Зонова

Адрес для переписки: Елена Владимировна Зонова, elena_zonova@list.ru

Остеоартроз характеризуется высоким уровнем коморбидности. Использование обезболивающей терапии при данном заболевании определяет риск развития осложнений со стороны жизненно важных органов, поэтому выбор противовоспалительного препарата должен быть максимально индивидуализирован. Для контроля боли у пациентов с остеоартрозом в качестве симптоматического средства ESCO (2014) рекомендует использовать глюкозамин и хондроитин. На начальном этапе лечения – сочетать их прием с парацетамолом или нестероидными противовоспалительными препаратами. В статье рассмотрены преимущества назначения низких доз ибупрофена: воздействует на острую и хроническую боль, наименее токсичен для желудочно-кишечного тракта и почек. Показано, что использование ибупрофена (100 мг в капсуле) с медленнодействующими симптоматическими средствами (хондроитином и глюкозамином) оказывает комбинированный обезболивающий эффект, позволяет снизить лекарственную нагрузку, повысить комплаентность и, как следствие, улучшить качество жизни пациентов с коморбидностью и без коморбидности.

Ключевые слова: остеоартроз, коморбидность, ибупрофен, хондроитин, глюкозамин

Улиц старших возрастных групп, как правило, одновременно прогрессируют и требуют лечения два и более хронических заболевания [1, 2]. Сочетание жизненно важных па-

тологических процессов характеризуется как мультиморбидность. Для контроля течения хронических заболеваний пациенты принимают препараты разных групп. Так, препараты для лечения сер-

дечно-сосудистых заболеваний в выборке пациентов с мультиморбидностью принимают в 73% случаев, обезболивающие препараты различных фармакологических групп – в 59% [1].

В настоящее время модель лечения хронического заболевания предполагает персонализированный подход, когда выбор лекарственного средства учитывает коморбидность и не ухудшает течение любого из сопутствующих заболеваний. Безопасность лечения принципиальна, поскольку множественная лекарственная терапия увеличивает риск как побочных эффектов, так и лекарственного взаимодействия.

При ревматоидном артрите в первую очередь повышается риск развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. В отношении подагры, остеоартроза (ОА) такие данные только накапливаются [3].

Показано, что наиболее часто у больного ОА развиваются ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет, хронические обструктивные заболевания легких, депрессия.

По данным литературы, у пятой части больных ОА диагностиру-



ется четыре и более сопутствующих заболевания. Каждый пятый имеет серьезные, в том числе фатальные, сердечно-сосудистые события [4].

При ОА развитию сердечно-сосудистых событий способствуют артериальная гипертензия, декомпенсированный сахарный диабет, курение, высокий индекс массы тела, стрессовые ситуации, воспалительные хронические заболевания, ассоциированные с гиподинамией (ОА рассматривается в качестве одной из основных причин гиподинамии у пациентов старше 40 лет), а также использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [5].

В то же время прием обезболивающих на постоянной основе снижает риск падений и, как следствие, переломов, улучшает психологическое состояние пациентов с ОА [6].

На сегодняшний день международные рекомендации по лечению ОА ориентированы на безопасность терапии [7]. Рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза так же, как и рекомендации Европейской антиревматической лиги, Американской коллегии ревматологов, в качестве основного принципа лечения ОА называют сочетание фармакологических и нефармакологических подходов [8].

Поскольку боль рассматривается как предиктор преждевременной смерти, адекватное обезболивание повышает вероятность выживания, в том числе за счет снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Выбор безопасного обезболивающего средства определяет характер прогрессирования ОА и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, риск развития осложнений [1].

При отсутствии факторов риска развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) назначают препараты из группы неселективных НПВП.

Использование ибупрофена в терапевтической практике обусловлено воздействием препарата на острую и хроническую боль, лихорадку, воспаление. Ибупрофен относится к группе производных 2-арилпропионовой кислоты, известных как профены или пропионовые кислоты. Наряду с ибупрофеном к препаратам пропионовой кислоты относят напроксен, кетопрофен, флурбипрофен.

Разработка ибупрофена, как и многих других производных пропионовой кислоты, началась в связи с поиском нестероидных препаратов для лечения ревматологических заболеваний, обладающих приемлемой желудочно-кишечной переносимостью [9, 10]. В середине прошлого века J. Nicholson синтезировал несколько противовоспалительных препаратов. Ибупрофен не был самым сильным из них, однако имел наилучший профиль безопасности [9, 10].

Впервые ибупрофен появился на фармацевтическом рынке в 1969 г. в Великобритании в качестве препарата, продаваемого по рецепту, в 1970-х гг. – в США. Его применяли как обезболивающее, в частности при ревматологических заболеваниях.

В настоящее время препарат широко используется в клинической практике, в том числе как безрецептурное средство, и сохраняет репутацию одного из самых безопасных НПВП с минимальным количеством побочных эффектов [11].

Среди безрецептурных препаратов для лечения боли, воспаления и лихорадки ибупрофен уступает только аспирину и парацетамолу (Ацетаминофену). Парацетамол является серьезным конкурентом ибупрофену как в низких дозах (безрецептурных), так и в более высоких (рецептурных), назначаемых для лечения ОА и других ревматологических заболеваний. Учитывая разный механизм действия, не исключено взаимодополняющее или взаимоусиливающее действие данных препаратов.

По сравнению с парацетамолом у ибупрофена выше риск побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и почек, однако при применении в низких дозах этот риск сводится к нулю. В более высоких дозах данный риск повышается до пограничного. При этом у ибупрофена нет свойственной парацетамолу гепатотоксичности [12].

Включение ибупрофена в разработанный Всемирной организацией здравоохранения перечень жизненно необходимых лекарственных средств служит признанием его роли в современной медицине [13].

Как и большинство производных пропионовой кислоты, ибупрофен хорошо всасывается в верхних отделах ЖКТ [14]. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–2 часа после приема.

Поскольку действие НПВП в основном направлено на синовиальную оболочку, знание кинетики ибупрофена в синовиальной жидкости имеет большое значение. Ибупрофен накапливается в синовиальной жидкости, достигая максимума в течение 2–6 часов, то есть гораздо позже, чем в плазме [12].

Ибупрофен – один из наименее токсичных для ЖКТ и почек среди традиционных НПВП, что, по-видимому, объясняется не только его селективностью к циклооксигеназам 1 и 2 [15], но и коротким периодом выведения из плазмы крови. Так, исследование A. Sugi и соавт. продемонстрировало достижение обезболивающего эффекта уже через 2,5 часа после приема препарата [16].

Боль рассматривается как предиктор преждевременной смерти. Адекватное обезболивание повышает вероятность выживания, в том числе за счет снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний



Эффективность ибупрофена была подтверждена в ряде работ. Так, A. Adatia и соавт. подготовили обзор по результатам лечения ОА коленных суставов. В обзор было включено 69 работ. Для анализа авторы отбирали только двойные слепые рандомизированные контролируемые исследования, в которых участвовали пациенты с клинически выраженным ОА коленного сустава. Наличие группы плацебо и хотя бы одной терапевтической группы, в которой принимали ибупрофен, было обязательным. Сравнительный анализ эффективности коксибов с эффективностью ибупрофена показал сходное терапевтическое улучшение при меньшей частоте нежелательных явлений со стороны ЖКТ как при кратковременном, так и продолжительном приеме последнего. Сердечно-сосудистый риск при использовании ибупрофена был признан равнозначным или менее значимым (по сравнению с коксибами и другими НПВП) [17].

A. Puorolo и соавт. и C.W. Wiesenhutter и соавт. провели крупномасштабное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, в ходе которого оценивалась эффективность трех видов лечения (плацебо, ибупрофен (2400 мг/сут 800 мг три раза в сутки) и эторикоксиб). Для оценки терапии использовали субшкалы боли и функционального состояния WOMAC, а также PGADS. В обоих исследованиях участвовали пациенты с клиническими и рентгенологическими признаками ОА, соответствующими функциональному классу ARA I–III, в течение предшествующих шести месяцев [18, 19]. Оценка проводилась через две и 12 недель от начала лечения, но анализировались только 12-недельные результаты.

A. Puorolo и соавт. пришли к выводу, что по каждому из основных оцениваемых показателей ибупрофен статистически значимо превосходит плацебо ($p < 0,002$). В группе ибупрофе-

на минимального клинически значимого улучшения по шкале WOMAC-PS достигли 70,1% пациентов, а в группе плацебо – 55,1% пациентов. Клинически значимым считали улучшение более чем на 15% от исходного по 100-миллиметровой шкале [19]. Работа B.W. Wiesenhutter и соавт. также показала статистически значимое превосходство ибупрофена над плацебо ($p < 0,01$) [20], хотя данные были представлены не так подробно.

Статистически значимое превосходство ибупрофена по различным валидированным показателям (субшкалы WOMAC и PGADS) можно считать достаточным подтверждением его важной роли в лечении ОА [19, 20].

В некоторых исследованиях пациентам с устойчивой болью в качестве дополнительного анальгетика назначали парацетамол. Общая доза парацетамола, полученная во время исследования каждой группой, подсчитывалась и анализировалась, поскольку это был дополнительный показатель, характеризующий эффективность лечения [20]. Потребление парацетамола в группе плацебо оказалось выше, чем в группе ибупрофена. Однако разница была статистически значимой только в двух исследованиях из четырех [21].

НПВП чаще рассматриваются как симптоматические средства, поскольку их структурный эффект при ОА остается спорным. Последний, в частности, позволяют оценить молекулярные маркеры: С-телопептидные фрагменты коллагена II типа (СТХ-II) и гликозил-галактозил-пиридинолин (Glc-Gal-PYD), уровень которых в моче отражает активность синтеза и распада хрящевой и синовиальной ткани [22]. Установлено, что у больных ОА коленных суставов с выраженным воспалением, принимавших плацебо, в течение четырех – шести недель уровень данных маркеров в моче повысился, чего не наблюдалось у больных, принимавших ибупрофен в дозе 2400 мг/сут. Эти

NB

Терафлекс Адванс: фармакологическое действие

Препарат, стимулирующий процесс регенерации хрящевой ткани, с противовоспалительным действием.

Хондроитин сульфат натрия служит дополнительным субстратом для образования здорового хрящевого матрикса. Стимулирует образование гиалуронона, синтез протеогликанов и коллагена типа II, а также защищает гиалуронон от ферментативного расщепления (путем подавления активности гиалуронидазы); поддерживает вязкость синовиальной жидкости, стимулирует механизмы репарации хряща и подавляет активность тех ферментов (эластаза, гиалуронидаза), которые расщепляют хрящ. При лечении ОА облегчает симптомы заболевания и уменьшает потребность в НПВП.

Глюкозамина сульфат активирует синтез протеогликанов, гиалуроновой, хондроитинсерной кислот и других веществ, входящих в состав суставных оболочек, внутрисуставной жидкости и хрящевой ткани.

Ибупрофен является производным пропионовой кислоты и оказывает анальгезирующее, жаропонижающее и противовоспалительное действие за счет неизбирательной блокады циклооксигеназ 1 и 2.

Содержащиеся в препарате глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат потенцируют анальгезирующее действие ибупрофена



результаты указывают на то, что ибупрофен помогает предотвратить усиление катаболизма хрящевой и синовиальной ткани, характерное для прогрессирования ОА [23].

В настоящее время для обезболивания у пациентов с ОА международные эксперты рекомендуют использовать препараты группы SYSDOA – сочетание глюкозамина и хондроитина в качестве моно- и комбинированной терапии по причине их высокой безопасности.

Структурно-модифицирующий эффект хондроитина и солей глюкозамина активно обсуждается в связи с получением доказательств их влияния на рентгенологическое прогрессирование и провоспалительные медиаторы. Представляется логичным включение в одну фармакологическую форму глюкозамина, хондроитина и НПВП. Подобная комбинация позволила бы быстро купировать боль на начальных этапах лечения и снизить дозу НПВП с сохранением эффективности терапии, что особенно важно для пациентов старших возрастных групп с высоким уровнем коморбидности.

Так, в экспериментальном исследовании R.J. Tallarida и соавт. сочетание глюкозамина и ибупрофена определено как синергетическое, требующее для достижения обезболивающего эффекта в 2,4 раза меньшей дозы ибупрофена [24].

Идея трехкомпонентного лекарственного средства реализована в препарате Терафлекс Адванс. Комбинация хондроитина, глюкозамина с малой дозой ибупрофена (100 мг в капсуле) оказывает комбинированный обезболивающий эффект, что наиболее важно на начальных этапах терапии ОА, когда адекватная анальгезия является приоритетной для улучшения качества жизни пациентов.

Терафлекс Адванс рекомендован для лечения больных ОА в момент инициации терапии – по две капсулы два раза в день. Продолжительность приема препарата Терафлекс Адванс определяет врач, однако она не должна превышать трех недель. При снижении уровня боли необходимо планировать перевод пациента на изолированную форму препарата Терафлекс. Режим приема: по одной капсуле три раза в день первые три недели, далее по одной капсуле два раза в день. Длительность терапии с учетом особенностей заболевания составляет от трех до шести месяцев.

Показано, что использование препарата Терафлекс Адванс повышает комплаентность и снижает лекарственную нагрузку [25]. Исследование комбинированной формы Терафлекса с ибупрофеном продемонстрировало хорошую переносимость, быстрое контролирование боли, превышающее по скорости эф-

Использование ибупрофена в комбинации с медленнодействующими симптоматическими средствами хондроитином и глюкозамином способствует снижению лекарственной нагрузки, повышению комплаентности и, как следствие, улучшению качества жизни пациентов с отсутствием или наличием коморбидности

фект изолированного приема Терафлекса или ибупрофена [26]. Таким образом, многочисленные исследования показали эффективность ибупрофена по сравнению с плацебо при лечении ОА коленных суставов. Безопасность ибупрофена, особенно в низких дозах, позволяет широко использовать его в клинической практике, в том числе у пациентов с коморбидностью. Использование ибупрофена в комбинации с медленнодействующими симптоматическими средствами хондроитином и глюкозамином способствует снижению лекарственной нагрузки, повышению комплаентности и, как следствие, улучшению качества жизни пациентов с отсутствием или наличием коморбидности. ☺

Литература

1. Roberts E.R., Green D., Kadam U.T. Chronic condition comorbidity and multidrug therapy in general practice populations: a cross-sectional linkage study // *BMJ Open*. 2014. Vol. 4. № 7. e005429.
2. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression: the NICE guideline on the treatment and management of depression in adults. London: British Psychological Society and Royal College of Psychiatrists, 2010.
3. Nurmohamed M.T. Rheumatic diseases and cardiovascular risk factors // *Ann. Rheum. Dis.* 2013. Vol. 71. Suppl. 3.
4. Ravi B., Croxford R., Austin P.C. et al. The relation between total joint arthroplasty and risk for serious cardiovascular events in patients with moderate-severe osteoarthritis: propensity score matched landmark analysis // *BMJ*. 2013. Vol. 347. P. 6187.
5. Ng C.T., Tan M.P. Osteoarthritis and falls in the older person // *Age Ageing*. 2013. Vol. 42. № 5. P. 561–566.
6. Leveille S.G., Bean J., Bandeen-Roche K. et al. Musculoskeletal pain and risk for falls in older disabled women living in the community Musculoskeletal pain and risk for falls in older disabled women living in the community // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002. Vol. 50. № 4. P. 671–678.
7. Tubach F., Ravaud P., Martin-Mola E. et al. Minimum clinically important improvement and patient acceptable symptom state in pain and function in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, chronic back pain, hand osteoarthritis, and hip and knee osteoarthritis: Results



- from a prospective multinational study // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2012. Vol. 64. № 11. P. 1699–1707.
8. *Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al.* An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // *Semin. Arthritis Rheum.* 2014. Vol. 44. № 3. P. 253–263.
 9. *Rainsford K.D.* History and development of ibuprofen // *A Critical Bibliographic Review*. London: Taylor and Francis, 1999.
 10. *Adams S.S.* The propionic acids: a personal perspective // *J. Clin. Pharmacol.* 1992. Vol. 32. № 4. P. 317–323.
 11. *Buckwalter J.A., Martin J.A.* Osteoarthritis // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2006. Vol. 58. № 2. P. 150–167.
 12. *Rainsford K.D.* Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety // *Inflammopharmacology*. 2009. Vol. 17. № 6. P. 275–342.
 13. World Health Organization (2005). Essential medicines: WHO Model List, 14 ed. // www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/.
 14. *Evans A.M.* Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the profens: enantioselectivity, clinical implications, and special reference to S(+)-ibuprofen // *J. Clin. Pharmacol.* 1996. Vol. 36. Suppl. 12. P. 7S–15S.
 15. University of British Columbia. Therapeutics initiative: evidence-based drug therapy. *Therapeutics Letter*, 2001 // www.ti.ubc.ca.
 16. *Suri A., Grundy B.L., Derendorf H.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of enantiomers of ibuprofen and flurbiprofen after oral administration // *Int. J. Clin. Pharmacol.* 1997. Vol. 35. № 1. P. 1–8.
 17. *Adatia A., Rainsford K.D., Kean W.F.* Osteoarthritis of the knee and hip. Part II: therapy with ibuprofen and a review of clinical trials // *J. Pharm. Pharmacol.* 2012. Vol. 64. № 5. P. 626–636.
 18. *Puopolo A., Boice J.A., Fidelholtz J.L. et al.* A randomized placebo-controlled trial comparing the efficacy of etoricoxib 30 mg and ibuprofen 2400 mg for the treatment of patients with osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2007. Vol. 15. № 12. P. 1348–1356.
 19. *Wiesenhutter C.W., Boice J.A., Ko A. et al.* Evaluation of the comparative efficacy of etoricoxib and ibuprofen for treatment of patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Mayo Clin. Proc.* 2005. Vol. 80. № 4. P. 470–479.
 20. *Ehrich E.W., Davies G.M., Watson D.J. et al.* Minimal perceptible clinical improvement with the Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index questionnaire and global assessments in patients with osteoarthritis // *Rheumatol.* 2000. Vol. 27. № 11. P. 2635–2641.
 21. *Sacchetti G.* Clinical testing of indoprofen in osteoarthritis: a controlled trial using a balanced incomplete block design // *Curr. Ther. Res.* 1978. Vol. 24. P. 274–283.
 22. *Gineys E., Mo J.A., Ko A. et al.* Effects of ibuprofen on molecular markers of cartilage and synovium turnover in patients with knee osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2004. Vol. 63. № 7. P. 857–861.
 23. *Trnavský K., Fischer M., Vögtle-Junkert U., Schreyger F.* Efficacy and safety of 5% ibuprofen cream treatment in knee osteoarthritis. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Rheumatol.* 2004. Vol. 31. № 3. P. 565–572.
 24. *Tallarida R.J., Cowan A., Raffa R.B.* Antinociceptive synergy, additivity, and subadditivity with combinations of oral glucosamine plus nonopioid analgesics in mice // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003. Vol. 307. № 2. P. 699–704.
 25. *Зонова Е.В.* Глюкозамин и хондроитина сульфат в терапии остеоартроза // *Эффективная фармакотерапия. 2013. № 52. Ревматология. Травматология. Ортопедия. Вып. 2. С. 36–42.*
 26. *Алексеева Л.И.* Препараты замедленного действия в лечении остеоартроза // *Лечение и профилактика*. 2012. № 1. С. 29–38.

Osheoarthrosis. Selection of Safe Therapeutic Tactics for Treating Patients with Comorbidities

Ye.V. Zonova

Novosibirsk State Medical University

Contact person: Yelena Vladimirovna Zonova, elena_zonova@list.ru

Osteoarthrosis is characterized by a high level of comorbidities. Use of pain-killer therapy during this disease determines a risk of developing complications from vital organs, thus of anti-inflammatory drug must be strongly individualized.

For pain management in patients with osteoarthrosis, it is recommend to use glucosamine and chondroitin as symptomatic ESCEO (2014) remedies. At initial step, they should be combined with paracetamol or non-steroid anti-inflammatory drugs. Advantages of using low-dose ibuprofen are discussed: it acts on acute and chronic pain, and has the lowest toxicity for GI-tract and kidneys. It was demonstrated that ibuprofenn (100 mg per capsule) with slow-acting drugs (chondroitin and glucosamine) had a combined analgesic effect, allowed for reducing drug load, improve treatment compliance, and, as a consequence, improve patient's quality of life with/without comorbidities.

Key words: osteoarthrosis, comorbidity, ibuprofen, chondroitin, glucosamine