



Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова,  
кафедра терапии,  
клинической  
фармакологии  
и скорой медицинской  
помощи

# Эффективная и безопасная длительная терапия остеоартрита у полиморбидных больных

А.В. Наумов

Адрес для переписки: Антон Вячеславович Наумов, nanton78@gmail.com

*В статье рассматриваются подходы к базисной терапии остеоартрита у полиморбидных пациентов. Отмечается, что наличие хронического болевого синдрома при остеоартрите является важным фактором риска более тяжелого течения сопутствующих заболеваний, в частности сердечно-сосудистых. Среди препаратов, обладающих обезболивающим эффектом при остеоартрите, оказывающих патогенетическое действие и положительно влияющих на течение отдельных компонентов полиморбидности, можно выделить препарат на основе экстракта масла бобов сои и авокадо Пиаскледин 300. Результаты клинических исследований подтверждают, что Пиаскледин способствует уменьшению болей в суставах и улучшению их функциональной способности.*

**Ключевые слова:** полиморбидность, остеоартрит, болевой синдром, Пиаскледин 300

## Континуум мультиморбидности

Клиническая практика в настоящее время претерпевает ряд видимых и значимых метаморфоз. Все чаще ряд отдельных нозологических единиц международные эксперты включают в единый континуум (сердечно-сосудистый, онкологический, болевой

и т.п.) или объединяют в одну патофизиологически значимую группу, тем самым подчеркивая патогенетическое и/или анатомическое единство нарушения/заболевания, проявляющегося различными синдромами (например, метаболический синдром и др.). Привычный для русского врача

термин «коморбидность» стал заменяться термином «полиморбидность» (калька с английского, имеет то же значение) или «мультиморбидность». Все эти термины означают наличие двух и более патологических процессов у одного больного. Проблема полиморбидности приобретает все большую значимость и становится темой для широкого обсуждения в мировом медицинском сообществе, в том числе и в России.

Прогрессирующее старение населения во всем мире, «гериатрический патоморфоз» известных заболеваний, одновременное возникновение ряда инволютивных патологических изменений обуславливают и особенности клинического подхода к таким больным. Полиморбидность у пациентов создает предпосылки для создания иного взгляда на танатогенез человеческого организма. Сегодня нам уже не достаточно представления о сердечно-сосудистом континууме или терминальном поражении сердца, поскольку оно не учитывает роли мультиморбидного статуса



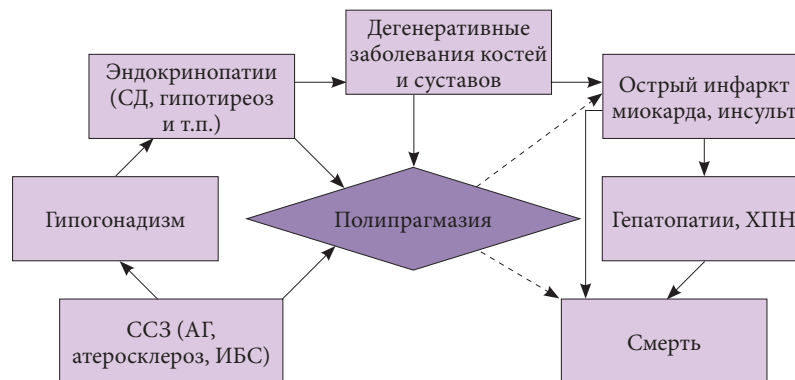
больного.

Например, с одной стороны, лекарства, назначаемые для коррекции болевого синдрома у пациентов с остеоартритом, имеют целый ряд побочных эффектов, отягощающих течение сердечно-сосудистых заболеваний, и могут стать причиной смертельных сердечно-сосудистых осложнений. С другой стороны, сам по себе хронический болевой синдром, вызывая нейроэндокринный ответ, может явиться причиной развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, обсуждая концепцию мультиморбидности пациентов, необходимо учитывать современное представление о танатогенезе, который условно можно определить как «континуум мультиморбидности» (рис. 1). Следует признать, что игнорирование мультиморбидности пациентов в настоящей и будущей персонализированной клинической практике будет препятствовать как адекватной диагностике, так и оптимальному лечению пациентов.

### Остеоартрит и полиморбидность

В начале XXI века целый ряд заболеваний в связи с увеличением продолжительности жизни, а также распространением мультиморбидности приобрел особую социальную значимость. Речь идет в том числе о заболеваниях костно-суставной системы, среди которых наиболее распространенными являются остеопороз и остеоартрит (рис. 2). Не случайно Всемирная организация здравоохранения объявляла первое десятилетие XXI века «Декадой заболеваний костей и суставов» (Bone and Joint Decade, 2000–2010). Это связано с тем, что темп прироста этих заболеваний значительно выше, чем сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Данный факт подтверждают и результаты проведенного нами исследования по оценке соматического статуса больных, перенесших артропластику коленного сустава. Подавляющее большинство па-



АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХПН – хроническая почечная недостаточность.

Рис. 1. Континуум мультиморбидности

циентов имели сочетанную соматическую патологию (индекс коморбидности Чарлсона – 3,2). Так, у 60% мужчин были выявлены различные формы ишемической болезни сердца, а у 42,4% – сахарный диабет 2 типа. Кроме того, все мужчины страдали артериальной гипертензией и избыточной массой тела. Среди женщин, перенесших артропластику, более 92% также имели сочетанную соматическую патологию. У всех женщин была констатирована артериальная гипертензия, причем у 93,7% на фоне избыточной массы тела. 66,9% женщин имели различные формы ишемической болезни сердца, а 37,8% – сахарный диабет 2 типа.

По данным F. Sесchi, у каждой третьей женщины и каждого десятого мужчины начиная с возраста 65 лет имеется болевой синдром в коленном суставе [2]. Наличие болей в пораженных суставах и снижение функциональной активности суставов

вследствие деформаций являются непосредственными клиническими проявлениями остеоартрита. Причины боли при остеоартрите до конца не ясны. Как известно, сам хрящ не имеет иннервации. Источником боли могут быть кость, синовиальная оболочка и периартикулярные ткани. Сначала боли механического характера возникают лишь периодически после значительной физической нагрузки и быстро проходят в покое, но по мере прогрессирования остеоартрита интенсивность боли увеличивается, она не проходит после отдыха и появляется в ночные часы. Боли часто сочетаются с непродолжительной (до 30 минут) утренней скованностью, являющейся признаком вторичного синовита. Важно помнить о том, что причины и механизмы боли при остеоартрите многообразны, а взаимосвязь между выраженностью болей и рентгенологическими изменениями нередко

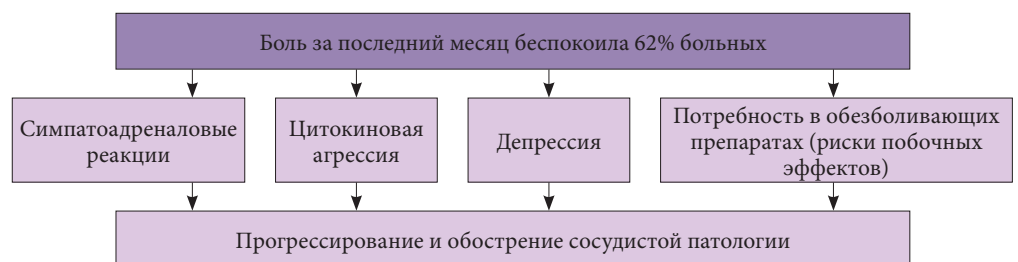


Рис. 2. Медико-социальная значимость остеоартрита



**Таблица 1. Риск тромбоемболических осложнений при приеме НПВП**

| Препарат    | Обобщенный относительный риск (95% доверительный интервал) |
|-------------|--|
| Напроксен   | 1,09 (1,02–1,16)   |
| Ибупрофен   | 1,18 (1,11–1,25)   |
| Целекоксиб  | 1,17 (1,08–1,27)   |
| Рофекоксиб  | 1,45 (1,33–1,59)   |
| Диклофенак  | 1,40 (1,27–1,55)   |
| Индометацин | 1,30 (1,19–1,41)   |
| Пироксикам  | 1,08 (0,91–1,30)   |
| Мелоксикам  | 1,20 (1,07–1,33)   |
| Этодолак    | 1,55 (1,28–1,87)   |
| Эторикоксиб | 2,05 (1,45–2,88)   |
| Валдекоксиб | 1,05 (0,81–1,36)   |

отсутствует.

Кроме болей при остеоартрите отмечается небольшая крепитация в пораженном суставе при активном движении. При прогрессировании заболевания в связи с наличием боли и появлением рефлекторного спазма мышц может возникнуть ограничение движений в пораженном суставе вплоть до образования сухожильно-мышечных контрактур.

Зачастую практикующий врач сталкивается с проблемой множественного поражения периферических и межпозвоночных суставов, что требует от него использования термина «генерализованный остеоартрит» в официальной медицинской документации.

Постановка диагноза «остеоартрит» осуществляется согласно классификационным диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) для коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей [3]. Именно болевой синдром на ранних стадиях заболевания заставляет пациентов обращаться к врачу. Наличие хронического болевого синдрома при остеоартрите является важным фактором риска усугубления течения сопутствующих состояний, в частности сердечно-сосудистых заболеваний, что яв-

ляется значимым для прогнозирования продолжительности жизни пациентов с остеоартритом.

## Обезболивающая терапия при остеоартрите

Следует подчеркнуть, что целью фармакотерапии остеоартрита является не только снижение интенсивности болевого синдрома, но и предупреждение повторяющихся рецидивов боли. Согласно рекомендациям ACR 2012 г., при болях слабой выраженности показаны парацетамол, местные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), при боли умеренной выраженности – местные, пероральные и парентеральные НПВП, при боли сильной выраженности – дулоксетин, центральные анальгетики (трансдермальная форма).

НПВП – ключевое звено в терапии при боли в суставах. Однако у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеется целый ряд причин, определяющих особое отношение к выбору НПВП по причине более высокого риска развития побочных эффектов. В этой связи, учитывая не всегда удовлетворительный профиль безопасности, следует рекомендовать назначение этих препаратов минимально короткими (но до купирования боли!!!) курсами и в минимально эффективных дозах.

В большинстве клинических исследований эффективности НПВП пациенты рафинированно подбираются с исключением коморбидных состояний. Сложность назначения адекватной обезболивающей терапии в реальной клинической практике обусловлена сочетанием нескольких заболеваний у одного пациента, по поводу которых он принимает большое количество лекарственных препаратов, а также необходимостью планирования долгосрочной терапии болевого синдрома.

Существует несколько причин невозможности долгосрочной терапии остеоартрита НПВП. Во-первых, остеоартрит явля-

ется постоянным компонентом соматической полиморбидности (чаще всего у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями), что увеличивает риск возникновения следующих нежелательных эффектов НПВП:

- НПВП-гастропатия (до 20% случаев назначения НПВП) – требует обязательной профилактики (ингибиторы протонной помпы, с учетом полипрагматии и фармакодинамических характеристик, оптимальным препаратом является пантопразол);
- увеличение риска тромбоемболических осложнений (табл. 1) [4];
- повышение артериального давления.

Во-вторых, большинство НПВП ингибируют синтез протеогликанов хондроцитами (есть исключения, например, лорноксикам).

В-третьих, все НПВП увеличивают скорость и объем резорбтивных процессов в костной ткани, в том числе и субхондральной кости (ингибирование синтеза простагландина E2 приводит к снижению скорости простагландинзависимого созревания остеобластов, дисбалансу простагландинзависимого синтеза медиатора рецептора активатора ядерного фактора каппа В RANK (receptor activator for nuclear factor kappa B), стимулирующего созревание остеокластов и остеопротегерина – медиатора, связывающего RANK). Это приводит к увеличению риска переломов и грубому нарушению микроархитектоники субхондральной кости (табл. 2) [5].

## Пиаскледин 300 в базисной терапии остеоартрита

С клинической точки зрения препарат для терапии остеоартрита должен обладать обезболивающим эффектом (и влиять на другие симптомы остеоартрита), оказывать патогенетическое действие и положительно влиять на течение отдельных компонентов полиморбидности. В этой связи необходимо отметить как



минимум два возможных направления фармакотерапии: назначение витамина D<sub>3</sub> или симптоматических медленнодействующих препаратов (например, неомыляемые соединения авокадо и сои – Пиаскледин 300). Что касается патогенетического действия, С. Voileau показал, что неомыляемые соединения авокадо и сои (Пиаскледин 300) [6]:

- повышают экспрессию трансформирующих факторов роста (бета 1 и 2);
- повышают экспрессию ингибитора активации плазминогена 1;
- стимулируют синтез протеогликанов;
- ингибируют интерлейкин 1;
- угнетают синтез хондроцитами коллагеназы, стромелизина;
- ингибируют стимулирующее действие интерлейкина 1-бета на экспрессию интерлейкинов 6 и 8 и простагландина E<sub>2</sub>;
- угнетают интерлейкин-1-бета-стимулированный синтез металлопротеиназ (коллагеназы и стромелизина) хондроцитами;
- стимулируют синтез коллагеновых волокон в культуре хондроцитов;
- обладают превентивным действием на развитие экспериментального (посттравматического) остеоартрита у экспериментальных животных.

F.M. Soliman установил снижение на фоне приема Пиаскледина 300 апоптоза хондроцитов (вероятно, за счет снижения синтеза индуцибельной синтазы оксида азота (inducible nitric oxide synthase), стимулирующей апоптоз) [7].

Наиболее значимым аргументом в пользу выбора Пиаскледина 300 для базисной терапии остеоартрита у полиморбидных пациентов является более выраженный клинический эффект Пиаскледина 300 у больных с атеросклерозом [8]. Самый лучший эффект терапии был продемонстрирован в группе пациентов с высоким уровнем антител к окисленным липопротеинам низкой плотности в сыворотке крови (94,4%). Положительный

результат лечения у пациентов, имеющих нормальный уровень антител к окисленным липопротеинам низкой плотности в сыворотке крови, был достигнут только в 63,6% случаев. Полученные результаты можно объяснить следующим образом. Согласно литературным данным, накопление продуктов перекисного окисления, в первую очередь гидроперекисей липидов, окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним, может приводить к прогрессированию остеоартрита [9]. Эти соединения способны модифицировать и повреждать липидные компоненты липопротеинов низкой плотности, а также вызывать истощение низкомолекулярных антиоксидантов [10]. Считается, что окисленные липиды могут становиться аутоантигенами, вследствие чего происходит выработка антител к окисленным липопротеинам низкой плотности, которые оказывают негативное действие на суставной хрящ. Пиаскледин 300 представляет собой липидные соединения авокадо и сои в соотношении 1:2, полученные после предварительного гидролиза. Предположительно, эти вещества положительно влияют на перекисное окисление липидов, стабилизируют мембраны клеток, уменьшают патогенное действие активных форм кислорода. Именно поэтому пациенты с более высоким уровнем окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним более чувствительны к Пиаскледину 300.

Можно сказать, что Пиаскледин 300 представляет собой лекарственный препарат

с патогенетически обоснованным механизмом действия для базисной фармакотерапии остеоартрита и болевого синдрома; эффективность применения препарата повышается при наличии у пациента атеросклероза.

Компоненты, входящие в состав Пиаскледина 300, имеют натуральное происхождение, поэтому их фармакокинетика не связана с цитохромной системой печени P450. Следовательно, назначение препарата не приведет к изменению метаболизма других препаратов. Таким образом, Пиаскледин 300 может претендовать на роль безопасного препарата у полиморбидных пациентов.

Данные клинических исследований, а также рекомендации Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) 2010 г. указывают на высокий уровень доказательности и рекомендаций (IA) в отношении Пиаскледина 300. Симптом-модифицирующий эффект Пиаскледина 300 подтвержден результатами многочисленных контролируемых исследований [11–13]. На фоне проводимой терапии отмечалось достоверное снижение интенсивности боли в суставах и функционального индекса движений (в 1,58 и 1,42 раза соответственно), а также отмечено достоверное улучшение глобальной оценки своего состояния пациентом [14].

Следует также отметить, что в отличие от большинства симптоматических медленнодействующих препаратов Пиаскледин 300 имеет удобную дозировку (1 капсула

Таблица 2. Риск переломов при приеме НПВП

| Локализация переломов       | Число переломов                    |                       | Относительный риск (95% доверительный интервал) |
|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------|---|
|                             | Регулярный прием НПВП, n = 501 000 | Контроль, n = 215 000 |   |
| Позвонки                    | 808                                | 192                   | 2,9 (2,5–3,4)                                   |
| Все внепозвонковые переломы | 10505                              | 5793                  | 1,5 (1,4–1,5)                                   |
| Предплечье                  | 2516                               | 1556                  | 1,3 (1,2–1,4)                                   |
| Бедро                       | 973                                | 686                   | 1,1 (0,98–1,2)                                  |





в сутки), что несомненно увеличивает приверженность пациентов лечению.

## Заключение

Для лечения полиморбидных пациентов с остеоартритом можно

рекомендовать назначение Пиаскледина 300, поскольку компоненты, входящие в его состав, имеют натуральное происхождение и их фармакокинетика не связана с цитохромной системой печени P450. Пиаскледин 300 обла-

дает симптом-модифицирующим эффектом, который выражается в уменьшении боли в суставах и улучшении их функциональной способности, что подтверждено данными отечественных и зарубежных исследований. \*

## Литература

1. Long term conditions compendium of information: 3<sup>rd</sup> ed. // www.gov.uk/government/publications/long-term-conditions-compendium-of-information-third-edition
2. Cecchi F., Mannoni A., Molino-Lova R. et al. Epidemiology of hip and knee pain in a community based sample of Italian persons aged 65 and older // Osteoarthritis Cartilage. 2008. Vol. 16. № 9. P. 1039–1046.
3. Altman R., Alarcon G., Appelrouth D. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip // Arthritis Rheum. 1991. Vol. 34. № 5. P. 505–514.
4. 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. ID e1001098.
5. Van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of fractures // Bone. 2000. Vol. 27. № 4. P. 563–568.
6. Boileau C., Martel-Pelletier J., Caron J. et al. Protective effects of total fraction of avocado/soybean unsaponifiables on the structural changes in experimental dog osteoarthritis: inhibition of nitric oxide synthase and matrix metalloproteinase-13 // Arthritis Res. Ther. 2009. Vol. 11. № 2. P. R41.
7. Soliman F.M. Evaluation of avocado/soybean unsaponifiable alone or concurrently with praziquantel in murine schistosomiasis // Acta Trop. 2012. Vol. 122. № 3. P. 261–266.
8. Зборовский А.Б., Заводовский Б.В., Никитина Н.В. и др. Лечение остеоартроза в зависимости от уровня окисленных липопротеинов и антител к ним // Доктор.Ру. 2010. № 3. С. 49–52.
9. Ernst E. Avocado-soybean unsaponifiables (ASU) for osteoarthritis: a systematic review // Clin. Rheumatol. 2003. Vol. 22. № 4–5. P. 285–288.
10. Angermann P. Avocado-soybean unsaponifiables in the treatment of knee and hip osteoarthritis // Ugeskr. Laeger. 2005. Vol. 167. № 33. P. 3023–3025.
11. Maheu E., Mazieres B., Valat J.P. et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month followup demonstrating a persistent effect // Arthritis Rheum. 1998. Vol. 41. № 1. P. 81–91.
12. Blotman F., Maheu E., Wulvic A. et al. Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Rev. Rheum. Engl. Ed. 1997. Vol. 64. № 12. P. 825–834.
13. Apptlbloom T., Schuermans J., Verbruggen G. et al. Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double blind, prospective, placebo-controlled study // Scand. J. Rheumatol. 2001. Vol. 30. № 4. P. 242–247.
14. Henrotin Y.E., Labasse A.H., Jaspar J.M. et al. Effects of three avocado/soybean unsaponifiable mixtures on metalloproteinases, cytokines and prostaglandin E<sub>2</sub> production by human articular chondrocytes // Clin. Rheumatol. 1998. Vol. 17. № 1. P. 31–39.

## Effective and safe long-term therapy of osteoarthritis in polymorbid patients

A.V. Naumov

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Emergency Care

Contact person: Anton Vyacheslavovich Naumov, nanton78@gmail.com

*The article addresses background therapy for osteoarthritis in polymorbid patients. Chronic osteoarthritis-related pain is regarded as a risk factor for worsening of concomitant conditions, particularly cardiovascular diseases. In polymorbid patients with osteoarthritis, soya-bean oil preparation Piascladine 300 is characterized by analgesic effect, pathogenetical action and positive influence on concomitant diseases. Therapy with Piascladine 300 is associated with decreased joint pain and improved joint function.*

**Key words:** polymorbidity, osteoarthritis, pain syndrome, Piascladine 300