

О.И. Мендель
А.В. Наумов¹
Л.И. Алексеева²
А.Л. Вёрткин¹
М.М. Шамуилова¹

ОСТЕОАРТРОЗ КАК ФАКТОР РИСКА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ КАТАСТРОФ*

¹МГМСУ

²НИИ ревматологии РАМН,
Москва



В структуре смертности населения РФ ведущее место занимают болезни системы органов кровообращения — 57% (рисунок). Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в основе которых лежит атеросклероз, справедливо называют эпидемией XX–XXI вв. Ежегодно от ССЗ в России погибает более 1 200 000 человек, в том числе и лица трудоспособного возраста. Болезни сердечно-сосудистой системы составляют более 50% всех случаев инвалидизации. В то же время одной из лидирующих причин функциональной недостаточности и потери трудоспособности у взрослых является остеоартроз (ОА) — самое известное и частое в мире заболевание суставов с возрастассоциированной распространенностью. Например, в США более чем у половины людей в возрасте старше 65 лет и практически у каждого старше 75 лет диагностируется ОА. Ряд исследователей считает, что к 2020 г. ОА будет болеть 71% населения в возрасте старше 65 лет (Oliveria S.A. et al., 1995). В РФ также возрастает заболеваемость ОА. Об этом свидетельствуют данные статистики обращаемости в лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) по поводу клинических проявлений ОА. Так, в 1999 г. в ЛПУ обратились 1 400 000 больных ОА, а в 2007 г. — в 2 раза больше, 3 131 000 человек (Насонова В.А., 2009).

Доля в общей смертности, %

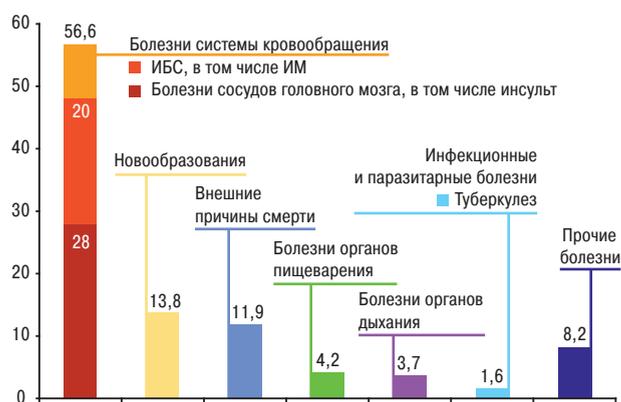


Рисунок. Причины смертности населения России, 2007 г. ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда

В медицинских публикациях последних лет все чаще появляются данные о том, что люди, страдающие ОА, имеют более высокий риск развития ССЗ и более высокий уровень общей смертности по сравнению с популяцией. Повышенная специ-

фическая смертность при ОА главным образом регистрировалась в исследованиях, включающих кардиоваскулярные и желудочно-кишечные заболевания. Первое исследование по изучению причин смертности у пациентов с ОА в США опубликовано Monson и Hall в 1976 г., где были проанализированы уровень и причины смерти у 617 пациентов с ОА в сравнении с белой популяцией аналогичного возраста и пола. Авторами установлено, что смертность пациентов с ОА в 40% случаев была обусловлена атеросклерозом сосудов сердца (стандартизированный уровень смертности составил 156) и заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (6% случаев смертности). При этом стандартизированный уровень смертности от заболеваний ЖКТ у пациентов с ОА был в 2 раза выше, чем в популяции и составил 239. Lawgense и соавторы (1990), изучив смертность среди 2384 лиц в возрасте от 55 до 74 лет с рентгенологическими признаками ОА коленных суставов в сопоставлении с аналогичной группой лиц без рентгенологических изменений, установили, что уровень смертности у них был выше — 38,9% у мужчин и 30% — у женщин, чем у лиц без рентгенологических признаков ОА — 31,6 и 17,7% соответственно. Naaga и соавторы (2003) нашли, что ОА суставов кистей ассоциирован с повышенной смертностью от ССЗ у мужчин. Дальнейшие исследования в этой области позволили определить факторы риска смертности у пациентов с ОА: тяжесть заболевания, пожилой возраст и наличие коморбидных заболеваний (Hochberg M.C., 2008). Более высокий уровень смертности у людей с ОА объясняют снижением физической активности пациентов на фоне поражения суставов нижних конечностей и наличием коморбидных заболеваний, в том числе обусловленных отрицательным действием лекарственных препаратов, направленных на симптоматическое лечение ОА.

Под коморбидностью (полиморбидностью, мультиморбидностью) принято подразумевать наличие двух и/или более синдромов или заболеваний у одного и того же пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени. Установлено, что ОА относится к болезням с высокой коморбидностью (Schellevis et al., 1993; Kadam U.T. et al., 2004; Caporali R. et al., 2005). Как правило, у больного ОА в возрасте старше 50 лет одновременно сосуществует более 5 болезней и практически нет лиц с первичным ОА, не имеющих сопутствующих соматических заболеваний (Kadam et al., 2004). Коморбидность —

*По материалам, ранее опубликованным в «Русском медицинском журнале», 2010, т. 18, № 4, предоставленным компанией «Unipharm, Inc.».

достаточно частое состояние в общей популяции (30%), однако изучение этой проблемы показало, что ревматические болезни в структуре коморбидности — не простое дополнение к другим заболеваниям. E. Loza и соавторы (2009), проведя анализ данных 2192 рандомизированно выбранных пациентов (всего изучено 972 545 человек населения Испании) с использованием короткой формы обзора здоровья (SF-12) и опросника качества жизни (HRQoL), установили, что у пациентов с коморбидностью, включающей ревматические болезни, отмечаются худшие показатели качества жизни и дневной функции, чем у пациентов без ревматических заболеваний. По имеющимся данным, ОА наиболее часто сочетается с артериальной гипертензией (АГ) и другими ССЗ (атеросклерозом, ИБС), ожирением, сахарным диабетом (СД), хроническим обструктивным заболеванием легких, заболеваниями ЖКТ. ССЗ наблюдаются у более чем 50% пациентов с ОА. Анализ публикаций в Medline с 1966 по 2004 г. показал, что сочетание ОА с АГ отмечают у 48–65% пациентов с ОА в популяции и у более 65% пациентов с ОА в возрасте старше 80 лет, нуждающихся в артропластике коленных суставов (Loz и соавт., 2005).

ОБЩИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ОА И ССЗ

Общие факторы риска для первичного ОА и ССЗ: возраст, избыточная масса тела, наследственность, метаболические нарушения (повышенный уровень холестерина, толерантность к глюкозе, сахарный диабет).

Возраст — основное условие для развития первичного ОА и ССЗ, которые рассматриваются как возрастассоциированные заболевания. С возрастом в различных тканях человека происходит накопление гликолизированных продуктов коллагена, играющих немалую роль в патогенезе как атеросклероза, так и ОА (Gibson G.J. et al., 2003; Saudek D.M et al., 2003). Внеклеточное накопление AGE-продуктов изменяет структуру и функциональные свойства как матрикса, так и матрикс-клеточных взаимодействий. Артериальные сосуды в первую очередь подвергаются воздействию AGE-продуктов, которые ковалентно взаимодействуют с коллагеном I типа, а он, в свою очередь, взаимодействует с растворимыми белками плазмы крови (липопротеинами низкой плотности — ЛПНП, иммуноглобулином G и др.). Образование AGE-продуктов на белках базальной мембраны сосудистой стенки (коллаген IV типа, ламинин, гепарансульфат протеогликан и др.) приводит к утолщению базальной мембраны, сужению просвета капилляров и нарушению их функции (снижение адгезии эндотелиальных клеток, снижение пролиферации ретикулярных перицитов, повышение пролиферации ретикулярных эндотелиальных клеток и др.). Эти нарушения внеклеточного матрикса изменяют структуру и функцию сосудов: снижение эластичности сосудистой стенки, изменение ответа на сосудорасширяющее действие NO и др. и способствуют ускоренному развитию ате-

росклеротического процесса. AGE-продукты также специфически накапливаются и в хрящевой ткани человека. Они атакуют долгоживущие белки, преимущественно коллаген, связываются с ними и повреждают их, нарушая функциональные свойства. Более того, они являются триггерами воспаления — могут активировать клетки, стимулируя образование провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода. AGE-продукты оказывают отрицательное воздействие на метаболизм хряща и его механические свойства, ставя под угрозу целостность матрикса. Предполагают, что AGE-продукты влияют на метаболическую активность хондроцитов и что сигнальные молекулы RAGE (рецепторы гликозилированных продуктов) хондроцита могут играть роль в патогенезе ОА. В норме суставные хондроциты экспрессируют функциональные RAGE. AGE-продукты вызывают быстрое увеличение RAGE на хондроцитах (экспериментально установлено, что в остеоартритическом хряще уровень RAGE намного выше, чем в контроле), которые усиливают свою метаболическую деятельность, приводя к деградации хряща. Лиганды RAGE стимулируют продукцию хондроцитами медиаторов воспаления и матриксной металлопротеазы (MMP)-13.

Ожирение — первичный фактор риска как для ОА, так и для ССЗ. К заболеваниям, ассоциированным с ожирением, относят СД II типа, дислипидемии, АГ, коронарную болезнь сердца, сердечную недостаточность (СН), цереброваскулярные заболевания (повышенный риск развития инсульта), остеоартроз, респираторные заболевания (синдром апноэ во сне, астма), холелитиаз и неалкогольный цирроз печени (Malnick et Knobler, 2006). Установлено, что у людей с индексом массы тела (ИМТ) свыше 30 кг/м² риск развития ОА коленных суставов в 4 раза выше, чем у лиц с ИМТ 25 кг/м². Ожирение при варусном положении коленного сустава способствует перенесению оси тяжести тела и выраженному поражению медиальных тибифemorальных сочленений (Sharma et al., 2000). Исследование Hart и соавторов (1992), включившее 1000 женщин, выявило, что относительный риск развития одностороннего и двустороннего ОА коленных суставов, по данным рентгенологического исследования, составил 6,2 для ИМТ <23,4 кг/м² и 18 — для ИМТ >26,4 кг/м². Когда ИМТ <23,4 кг/м² сравнили с ИМТ — 23,4–26,4 кг/м², относительный риск ОА был выше в 2,9 раза для коленного сустава, в 1,7 раза — для карпометакарпальных суставов и в 1,2 раза — для проксимальных межфаланговых суставов. Двойное контролируемое исследование показало, что **увеличение массы тела на каждый килограмм повышает риск рентгенологических признаков ОА коленных и карпометакарпальных суставов** (Cicuttini F.M. et al., 1996). Установлено, что не только избыточная масса тела ассоциирована с повышением риска развития ОА, но и уменьшение массы тела ассоциировано со снижением риска ОА. В исследовании, включившем 800 женщин, продемонстрировано, что снижение ИМТ на 2 кг/м² на протяжении 10 лет снизи-

ло риск развития ОА более, чем на 50% (Felson D.T. et al., 1992). Систематический обзор литературы, посвященной изучению лиц с ожирением и диагностированным ОА коленных суставов, установил, что нетрудоспособность, обусловленная ОА, может быть значительно снижена с уменьшением массы тела на 5,1% (Christensen R. et al., 2007). Какова же взаимосвязь между ОА и ожирением? Современные научные данные позволяют оценивать роль ожирения как фактора риска ОА и других хронических состояний гораздо шире, чем просто повышение ИМТ. Несомненно, сама по себе повышенная масса жировой ткани увеличивает нагрузку на скелет и приводит к повреждению костно-мышечной ткани. Эффект увеличенной нагрузки на суставной хрящ у людей с излишней массой тела может объяснить возрастание риска ОА коленных суставов. Однако тот факт, что ОА часто развивается в суставах, не имеющих отношения к излишней массе тела, позволяет предположить, что имеются какие-то другие механизмы, связанные с ожирением, способные изменить метаболизм хрящевой и костной ткани и привести к развитию заболевания. В последнее время показано, что жировая ткань не является пассивным накопителем энергии и значимость жировой ткани как эндокринного органа не вызывает сегодня сомнений. Новые данные позволили выдвинуть гипотезу, что ОА — системное заболевание, при котором дисрегуляция липидного гомеостаза может быть одним из лидирующих патофизиологических механизмов, приводящих к развитию ОА (Aspden R., 2001).

РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОА И ССЗ

По мнению ряда исследователей, связь ОА с ССЗ может быть обусловлена как общими патогенетическими механизмами, так и другими внешними факторами. В патогенезе атеросклероза и ОА немалую роль играет неспецифическое воспаление. Атеросклероз относят к воспалительным заболеваниям, при которых воспаление связано с дислипидемией и хронической иммунной дисрегуляцией. Предполагаемыми факторами риска и маркерами атеросклероза являются С-реактивный протеин (СРП), фибриноген, тканевой активатор плазминогена, фосфолипаза А₂, цитокины (интерлейкины (IL), фактор некроза опухоли (ФНО)-α) и внутриклеточные сигнальные полипептиды (Kullo I.J. et al., 2000; Ridker P.M. et al., 2001). Цитокины и сигнальные полипептиды, которые могут образовываться в сердце, сосудистых клетках, макрофагах и жировой ткани, стимулируют продукцию острофазных белков в печени как при острых, так и хронических воспалительных процессах (Gabay C., Kushner I., 1999). Установлено, что **одним из основных элементов атеротромбоза является повышение синтеза провоспалительных цитокинов**. Так, у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми лицами выявлено существенное повышение уровня IL-2, IL-4, IL-6, IL-12 и IL-18, причем уровень IL-6 был выше у пациентов

с ИМ (Martins T.B. et al., 2006). Повышенные уровни MMP-9 вносят значимый вклад в разрыв фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки, а повышенные уровни ингибитора-1 активатора плазминогена (PAI-1) играют большую роль в процессах тромбообразования. Как установлено, MMP оказывают влияние на ремоделирование сосудов и снижение эластичности артерий с возрастом (Page-McCaw A. et al., 2007). MMP-3 ассоциирована с опасными, гладкими, липидосодержащими структурами артериосклеротических бляшек. Генотип MMP-3 может быть важной детерминантой ремоделирования сосудов и ригидности артериальных сосудов, связанной с возрастом. Исследование, проведенное Berg и соавторами (2009), показало, что у пациентов с ИБС уровни MMP-2 и MMP-9 оказались достоверно выше по сравнению с пациентами без ИБС. Кроме того, активность MMP-2 достоверно ассоциировалась с уровнями СРП, а также с уровнями атерогенного аполипопротеина В.

В патогенезе ОА также немалую роль играет неспецифическое воспаление (Pelletier J.P. et al., 2001). При ОА отсутствуют классические макроскопические признаки воспаления, нет выраженной инфильтрации воспалительными клетками тканей сустава, однако провоспалительные цитокины, такие как IL, в частности IL-1β, а также ФНО-α, выявляются в синовиальной жидкости больных ОА в повышенных количествах. Под воздействием IL-1 хондроциты резко усиливают синтез MMP, прекращают синтез протеогликанов и коллагенов хряща. В ответ на стимуляцию IL-1β хондроциты синтезируют ферменты, необходимые для образования оксида азота (NO) (индуцибельную синтазу NO — ИСОА) и простагландинов (PG) (циклооксигеназы (ЦОГ)-2). Сложная сеть взаимодействий цитокинов, ферментов, свободных радикалов и продуктов распада матрикса приводит к снижению содержания протеогликанов в хряще, нарушению архитектуры матрикса, появлению микротрещин и надрывам хряща. Выявлено значимое повышение уровня MMP-3 как в синовиальной жидкости, так и в крови пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов. Установлено, что MMP-3 продуцируется хондроцитами и клетками синовиальной мембраны (Pelletier J.P. et al., 2001). Содержание MMP-3 коррелирует с активностью болезни или тяжестью ОА: уровень сывороточных MMP-3 и MMP-9 значительно повышен у пациентов с деструктивным ОА бедра по сравнению с пациентами с менее тяжелым ОА бедра. Таким образом, уровень MMP может служить диагностическим маркером быстро прогрессирующего ОА (Garnero P., 2007). Нельзя не учитывать роль хронического болевого синдрома в патогенезе кардиоваскулярных осложнений при ОА. Хронический болевой синдром, вызывая нейроэндокринный ответ, нередко является причиной развития осложнений имеющих у пациента ССЗ. Pincus и соавторы (2005) выявили, что сокращение продолжительности жизни людей пожилого возраста в большой степени зависит от выраженности болевого синдрома. Проведенная ими

оценка выживаемости 1525 пациентов, среди которых 370 (24%) человек страдали ОА, 246 (16%) человек — ССЗ, ОА и ССЗ — 109, показала, что относительный риск смерти был выше у пациентов с ОА с интенсивностью боли ≥ 40 мм по ВАШ (по сравнению с теми, у кого интенсивность боли была < 40 мм при отсутствии различий по возрасту и полу). Помимо этого, важным фактором, усугубляющим течение ССЗ, является ограничение физической активности пациентов с ОА.

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ОА У ПАЦИЕНТОВ С ССЗ

Тот факт, что у больного ОА, как правило, одновременно отмечают несколько соматических заболеваний, в первую очередь ССЗ, диктует необходимость жесткой оценки предполагаемой пользы и возможного риска от применяемой противодартрозной терапии. На фоне коморбидности избыточное и нерациональное назначение лекарств без учета особенностей их взаимодействия приводит к резкому возрастанию вероятности развития нежелательных эффектов терапии и усугублению течения заболеваний.

Немедикаментозные методы лечения

Для пациента с ОА и ССЗ в случае повышенного ИМТ или ожирения проведение мероприятий по уменьшению массы тела является первоочередной задачей. Грамотная коррекция массы тела позволит уменьшить интенсивность болевого синдрома в пораженных суставах (коленных), способствовать замедлению прогрессирования ОА, а также значительно снизит риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Регулярные занятия лечебной физкультурой (ЛФК) и правильный двигательный режим являются обязательным компонентом немедикаментозной терапии ОА. Позитивное влияние занятий ЛФК на уменьшение выраженности болевого синдрома в суставах при ОА установлено в ряде исследований. Комплекс ЛФК необходимо подбирать индивидуально с учетом имеющейся сердечно-сосудистой патологии и ее степени тяжести.

Медикаментозные методы лечения

В международных рекомендациях по лечению ОА (EULAR, 2003; OARSI, 2008) НПВП указаны как препараты выбора для купирования болевого синдрома при ОА (в случае неэффективности парацетамола). НПВП как неселективные, так и селективные, обладают выраженным противовоспалительным и обезболивающим эффектом, однако на пациентов с ОА и риском развития, а тем более страдающих ССЗ, они могут оказывать целый ряд побочных эффектов, отягощающих течение кардиоваскулярной патологии. Повышение риска развития кардиоваскулярных катастроф (ИМ, инсульта и внезапной коронарной смерти) может рассматриваться как класс-специфический побочный эффект для всех НПВП (Насонов Е.Л., Каратеев А.Е., 2003; 2006; Antman E.M. et al., 2007). Прием НПВП может приводить к дестабилизации АГ и прогрессированию СН. Установлено, что прием НПВП пациентами с заболеваниями сердца в анамнезе повышает в 10 раз вероятность (OR=10,5) госпитализации по поводу

СН по сравнению с пациентами, не принимающими НПВП (OR=1,6). Также следует иметь в виду, что НПВП способны снижать эффективность препаратов, использующихся в стандартной терапии ССЗ (блокаторов β -адренорецепторов, диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и в меньшей степени — антагонистов кальция).

Как основные лечебные свойства всех НПВП, так и вызываемые ими нежелательные эффекты напрямую связаны с их механизмом действия — подавлением активности фермента ЦОГ, что в результате приводит к угнетению синтеза PG, простаглиндов и тромбоксанов. Существуют две изоформы ЦОГ: структурный изофермент (ЦОГ-1), регулирующий продукцию PG, участвующих в обеспечении нормальной (физиологической) функциональной активности клеток, и индуцируемый изофермент (ЦОГ-2), экспрессия которого регулируется иммунными медиаторами (цитокинами), принимающими участие в развитии иммунного ответа и воспалении. Принято считать, что противовоспалительное, анальгезивное и жаропонижающее действие НПВП преимущественно связано с их способностью ингибировать ЦОГ-2, в то время как наиболее часто отмечаемые побочные эффекты (поражение ЖКТ, почек, нарушение агрегации тромбоцитов) связаны с подавлением активности ЦОГ-1.

В настоящее время все более значимое место в терапии ОА занимают **симптоматические препараты медленного действия с возможной структурно-модифицирующей активностью** (SYSODOA). Они так же, как и НПВП, включены в рекомендации EULAR (2003; 2005; 2006) и OARSI (2008) по лечению ОА. К ним относят глюкозамин (ГА) и хондроитин сульфат (ХС), диацериин, препараты гиалуроновой кислоты для внутрисуставных инъекций и экстракты авокадо и сои. Наибольшие доказательства в отношении эффективности при лечении ОА получены для ХС и ГА. Суммируя результаты клинических исследований, проведенных с препаратами ХС и ГА, можно сделать вывод, что характерными для них являются противовоспалительный эффект, сравнимый с НПВП и позволяющий снизить дозу последних, возможность сочетания с парацетамолом и НПВП, длительное сохранение лечебного эффекта, высокая безопасность и отсутствие серьезных побочных эффектов. При этом они способствуют замедлению прогрессирования ОА (по данным рентгенологических исследований).

Механизм лечебного действия ХС и ГА при ОА связан с их способностью подавлять катаболические (дегенеративные) и активировать анаболические (восстановительные) процессы в хрящевой ткани, оказывать собственное противовоспалительное и обезболивающее действие. При этом установлено, что ХС и ГА оказывают не совсем идентичное фармакологическое действие: они дополняют и усиливают эффекты друг друга, что определяет перспективность их сочетанного применения в лечении ОА. Так, ХС зависимым от дозы образом подавляет стимулированный IL-1 синтез PG синовиальными фибробластами, отменяет зависимую от IL-1 ингибицию син-

теза гиалуроновой кислоты, ингибирует зависимый от IL-1 синтез коллагеназы и активность агреканызы, что свидетельствует о способности ХС снижать коллагенолитическую активность и увеличивать продукцию компонентов матрикса, способен подавлять синтез агрессивных MMP и активировать синтез ингибиторов MMP, что помогает восстановлению равновесия между анаболическими и катаболическими процессами в матриксе хряща. Помимо этого, ХС подавляет NO-индуцированный апоптоз хондроцитов, улучшает микроциркуляцию субхондральной кости за счет ингибции синтеза липидов, связывания E-селектина, мобилизации фибрина, липидов и холестерина в кровеносных сосудах субхондральной кости. ГА купирует провоспалительное и сосудоразрушающее действие IL-1, подавляет активацию пути ядерного фактора (NF)-κB. Благодаря этому механизму ГА может подавлять экспрессию генов и синтез белков ЦОГ-2, избирательно через ЦОГ-1, таким образом предупреждая высвобождение PGE₂ в питательной среде. Действие (NF)-κB подавляется ГА на уровне как хондроцитов, так и синовиоцитов, при этом обеспечивается параллельное снижение синтеза белков ЦОГ-2, высвобождение (PGE₂ и, в хондроцитах, высвобождение NO). Кроме того, ГА последовательно снижает обусловленный IL-1 синтез MMP в клетках обоих типов (Alvarez-Soria M.A. et al., 2001). В эксперименте подтверждено усиление и дополнение фармакологических эффектов ХС и ГА в случае их сочетанного применения. Так, комбинация ХС и ГА подавляла синтез некоторых медиаторов дегенерации хряща, в частности снижала желатинолитическую активность MMP-9, способствовала уменьшению концентрации протеина MMP-13 и снижению уровня кератан сульфата в тканях. В другом исследовании комбинированная терапия ХС и ГА увеличивала продукцию глюкозаминогликанов хондроцитами на 96,6% по сравнению с 32% на монотерапии, а поражение хряща было менее тяжелым (Lippiello L. et al., 1999). В недавнем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании «Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT)» при оценке влияния различных схем лечения на боль (WOMAC) через 6 мес терапии было установлено, что у больных ОА с сильной болью в коленных суставах (WOMAC 301–400 мм) эффективность терапии комбинацией ХС и глюкозамина гидрохлорида была достоверно выше (79,2%; p=0,002 против плацебо), чем в случае применения монотерапии ХС или глюкозамина гидрохлорида (Clegg et al., 2006).

Учитывая доказанную клиническую эффективность, высокую безопасность и хорошую переносимость препаратов ХС и ГА, можно рассматривать их в качестве наиболее предпочтительных средств для лечения клинических проявлений ОА у больных с ССЗ. Проведенное нами исследование подтвердило эффективность и высокую безопасность комбинированного препарата **АРТРОН® КОМПЛЕКС** (в 1 таблетке содержится 500 мг ХС и 500 мг глюкозамина гидрохлорида) в лечении ОА у больных с соматической патологией. В исследование были

включены 60 больных в возрасте 62,3±4,7 года с ОА коленных суставов II–III стадии и сопутствующей соматической патологией, из которых 60% страдали АГ и 19% — ИБС. Пациенты были рандомизированно разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, тяжести ОА (интенсивности болевого синдрома и степени функциональных ограничений) и сопутствующей терапевтической патологии (по 30 пациентов каждая). Пациенты основной группы получали АРТРОН® КОМПЛЕКС сочетанно с НПВП, пациенты контрольной группы — только НПВП. По ходу лечения НПВП отменяли при отсутствии болевого синдрома и нерезидивировании последнего без терапии НПВП. Длительность терапии составила 6 мес, оценка эффективности проводилась: клиническая — через 3 и 6 мес, магнитно-резонансная томография (МРТ) — через 9 мес. В динамике оценивались: влияние терапии на выраженность боли (индексы ВАШ, WOMAC), отмену или снижение дозы принимаемых НПВП, функциональное состояние (WOMAC, скорость ходьбы на 15 м), прогрессирование заболелания (МРТ коленных суставов), состояние сердечно-сосудистой системы и ЖКТ.

Оценка динамики болевого синдрома (WOMAC боли) продемонстрировала, что **у пациентов, принимавших АРТРОН® КОМПЛЕКС, уже через 3 мес от начала терапии наблюдался более выраженный регресс болевого синдрома по сравнению с группой контроля**. Через 6 мес терапии у пациентов основной группы уровень интенсивности болевого синдрома был достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы, 178,3±37,2 против 287,4±42,8 соответственно (p=0,02). Оценка функциональной недостаточности по шкале WOMAC на старте исследования не выявила значимых различий между группами наблюдения. Через 6 мес терапии в обеих группах наблюдали достоверное снижение функциональной недостаточности, однако в 1-й группе средний балл составил 427,3, во 2-й — 658,9 (p=0,002). Таким образом, у пациентов, получающих АРТРОН® КОМПЛЕКС, после окончания запланированного периода наблюдения отмечалась достоверно большая динамика нивелирования болевого синдрома и улучшения функциональной способности. Визуальная оценка состояния коленных суставов, проведенная врачом МРТ, до лечения и через 9 мес терапии установила улучшение визуализации суставного хряща у 60% пациентов основной группы, в то время как у 63,3% пациентов контрольной группы отмечалась отрицательная динамика. Таким образом, больший положительный эффект терапии в группе пациентов, получавших АРТРОН® КОМПЛЕКС, с точки зрения клинической картины подтвержден данными объективного метода исследования — МРТ. С целью изучения влияния терапии на состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с ОА и соматической патологией оценивались динамика систолического артериального давления (САД) и частота болевой ишемии (БИ) и безболевой ишемии (ББИ) миокарда по данным холтеровского исследования (в начале и через 6 мес исследования). Установлено, что на фоне лечения у пациентов, получавших АРТРОН® КОМПЛЕКС, наблюдалась большая положительная

**В Российской Федерации препарат АРТРОН® КОМПЛЕКС («Unipharm, Inc.») зарегистрирован как АРТРА®.

динамика уровня САД. Разница среднесуточного САД до начала терапии и через 6 мес наблюдения составила в основной группе 7,3 мм рт. ст. ($p < 0,05$), в то время как в контрольной группе — 3,6 мм рт. ст. ($p > 0,05$). По данным холтеровского мониторинга у пациентов основной группы отмечено меньшее число эпизодов как БИ, так и ББИ миокарда, чем у пациентов контрольной группы. Положительное влияние АРТРОН® КОМПЛЕКС у больных с ОА и соматической патологией на состояние сердечно-сосудистой системы обусловлено, по-видимому, более эффективным купированием болевого синдрома в суставах и улучшением функционального состояния, снижением дозы принимаемых больным НПВП и связанным с этим снижением риска развития, вызываемых ими побочных эффектов. Исследование также продемонстрировало и выгоду применения препаратов ХС и ГА в лечении пациентов с ОА и соматической патологией с фармакоэкономической точки зрения. На фоне лечения препаратом АРТРОН® КОМПЛЕКС у больных ОА уменьшилось число повторных госпитализаций по поводу обострений соматических заболеваний: в основной группе, получавшей АРТРОН® КОМПЛЕКС, в течение последующих 9 мес наблюдения повторно госпитализировались 13 (43%) пациентов, тогда как во 2-й группе, получавшей только НПВП, повторные госпитализации были у 23 (76%) пациентов. Общее число госпитализаций на 1 больного составило 1,2 в 1-й и 1,7 — во 2-й группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, терапия клинических проявлений ОА у больных с сердечно-сосудистой патологией (или ее высоким риском) должна быть тщательно про-

думана врачом. При формировании схемы лечения должны быть выявлены и, по возможности, устранены имеющиеся у больного факторы риска ССЗ. Большое внимание следует уделять немедикаментозным методам лечения — ЛФК, диете, направленной на снижение ИМТ, организации режима труда и отдыха. На протяжении всего курса лечения необходим жесткий контроль уровня АД, ЭКГ. Что касается медикаментозной терапии, то больным с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений НПВП следует назначать с большой осторожностью, соблюдая принятые рекомендации (в сочетании с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты). Больным с СН НПВП лучше не назначать. Учитывая доказанную клиническую эффективность, высокую безопасность (сопоставимую с плацебо) и хорошую переносимость препаратов ХС и ГА, их можно рассматривать в качестве наиболее предпочтительных для лечения клинических проявлений ОА у больных с ССЗ. □

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании «Unipharm, Inc.» в Украине по адресу:
01133, Киев, ул. Мечникова, 3
Тел.: (044) 390-52-70
Факс: (044) 537-06-92
E-mail: info@unipharm.ua
Internet: http://www.unipharm.ua



UNIPHARM, INC.
New York, NY 10118, USA
Юніфарм, Інк., Нью-Йорк, 10118, США

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Гастроинтестинальная безопасность целекоксиба

По материалам www.thelancet.com/clinicaltrials.gov

В журнале «The Lancet» были опубликованы результаты двойного слепого рандомизированного исследования продолжительностью 6 мес, которое проводили в 32 странах у пациентов с остеоартрозом и ревматоидным артритом и повышенным риском осложнений со стороны пищеварительного тракта. Спонсором исследования была компания «Pfizer». У всех 4484 пациентов в анамнезе была язвенная болезнь, но на момент включения они не были инфицированы *Helicobacter pylori*. Участники были рандомизированы на 2 группы: получавших целекоксиб 200 мг дважды в сутки или диклофенак 75 мг дважды в сутки плюс омепразол 20 мг 1 раз в сутки. Первичной конечной точкой были осложнения со стороны верхних и нижних отделов пищеварительного тракта. Она была достигнута у 20 (0,9%) пациентов, получавших целекоксиб, и 81 (3,8%) принимавших диклофенак плюс омепразол (относительный риск 4,3; $p < 0,0001$).

Как заключили исследователи, риск развития патологии со стороны пищеварительного тракта ниже у пациентов, получающих ЦОГ-2-селективный нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) по сравнению с принимавшими неселективный НПВП плюс блокатор протонного насоса.

Выявлена связь между приемом БРА и риском развития рака

По материалам www.thelancet.com

Кардиологами из Университетской клиники Института сердечно-сосудистых заболеваний Харрингтона — Маклафлина (University Hospitals Harrington-McLaughlin Heart&Vascular Institute) было проведено исследование, продемонстрировавшее, что пациенты, принимающие блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), более подвержены риску развития раковых заболеваний.

Ученые под руководством Илке Сипахи (Ilke Sipahi) провели метаанализ исследований, в которые в общей сложности были вовлечены 60 тыс. пациентов, принимавших БРА, и установили, что такие больные имеют достоверно более высокий риск развития рака по сравнению с пациентами контрольной группы. По словам ученых, у принимавших БРА был выше общий риск развития рака на 8–11%, а рака легкого — на 25%. При этом в данном исследовании не было установлено достоверной связи между приемом БРА и риском развития рака молочной железы.

По словам главы исследовательской группы, связь между применением БРА и повышенным риском развития онкологических заболеваний была показана впервые. Интересно, что результаты предыдущих опытов на животных не продемонстрировали подобной взаимосвязи.