Ирина ФИЛИППОВА, «Ремедиум»

Базисная терапия остеоартроза:

МЕСТО КОМБИНИРОВАННОГО ХОНДРОПРОТЕКТОРА

Остеоартроз — заболевание, которое не представляет непосредственной угрозы жизни, однако существенно снижает ее качество и приводит к преждевременной потере трудоспособности чаще, чем большинство других болезней. Одновременно остеоартроз является одним из самых распространенных заболеваний: его клинические симптомы наблюдаются у 10—20% населения земного шара. По прогнозам, к 2020 г. встречаемость остеоартроза в популяциях может достичь 57%, что существенно увеличит затраты на его лечение [1]. Поэтому терапия остеоартроза представляется весьма серьезной проблемой, требующей комплексного подхода и обязательного применения патогенетических средств.

Ранее считалось, что остеоартроз (ОА) возникает в результате возрастных изменений ткани хряща. В настоящее время мнение специалистов единодушно — патогенез заболевания гораздо сложнее.

ОА можно отнести к наследственно обусловленным заболеваниям, поскольку он в два раза чаще встречается в семьях больных, чем в популяции. В большинстве случаев начало ОА приходится на возраст 40—70 лет. Заболевание преимущественно поражает суставы, подверженные пиковым нагрузкам, — коленные и тазобедренные. ОА вызывают следующие причины: статические перегрузки, превышающие функциональные возможности хрящевой ткани (тяжелый физический труд, чрезмерные спортивные нагрузки, избыточная масса тела), врожденное или приобретенное нарушение конгруэнтности суставных поверхностей хряща, изменения физико-химических свойств матрикса суставного хряща. ОА также может возникать как следствие заболеваний крови, метаболических и эндокринных заболеваний, деформаций суставов, вызванных неправильно сросшимися переломами, дисплазий суставов, инфекций, травм и т. д.

Вне зависимости от того, чем вызвано нарушение биомеханики сустава, основными общепризнанными звеньями патогенеза ОА являются фокальное разрушение суставного хряща, изменения в субхондральной кости (включая микропереломы и образование кист) и формирование остеофитов, а также сопутствующее поражение других компонентов сустава (синовиальной оболочки, связок и т. д.). Значительная роль в развитии заболевания и клинической манифестации принадлежит воспалительному процессу.

Болевой синдром при ОА — один из основных факторов снижения качества жизни пациента и потери трудоспособности — является следствием постепенной деградации и уменьшения синтеза матрикса хряща. Матрикс состоит из коллагеновых волокон, удерживающих большие полимерные молекулы — протеогликаны, в которых белок связан с одной или несколькими цепями гликозаминогликанов, ответственных за упругость хряща и его устойчивость к внешним воздействиям. Гликозаминогликаны подразделяются на две группы: несульфатированные (гиалуроновая кислота, хондроитин) и сульфатированные (хондроитина сульфат и кератан сульфат).

При ОА происходит снижение синтеза этих веществ хондроцитами, что ведет к избыточной гидратации, разрыву коллагеновых волокон и в результате к нарушению всей структуры хряща. В процессе развития ОА из хрящевой ткани высвобождаются протеогликаны, являющиеся антигенами, индуцирующими воспаление. Таким образом, замыкается патологический круг болезни, которая в дальнейшем развивается по спирали.

Взгляды на лечение ОА менялись на протяжении последних десятилетий, отражая новые данные о патогенетических механизмах заболевания и эффективности тех или иных групп препаратов. Так, в рекомендациях ВОЗ по фармакотерапии ОА коленного и тазобедренного сустава 1995 г. приоритетом являлось внутрисуставное введение глюкокортикостероидов, а последующая терапия предполагала использование неопиоидных анальгетиков и НПВП; в 2000 г. внутрисуставное введение ГКС было смещено на более отдаленные позиции, а начинать терапию рекомендовалось с назначения Ацетаминофена (парацетамола) и НПВП. Ситуация еще более резко изменилась спустя 3 года. В рекомендациях 2003 г. указано, что обезболивание при ОА надо начинать с применения Ацетаминофена, проведения ортопедических мероприятий и назначения НПВП из группы селективных ингибиторов ЦОГ-2, далее назначаются структурно-модифицирующие препараты (хондроитина сульфат, соли глюкозамина и др.) и только при необходимости должны применяться неселективные НПВП.

Механизмы действия хондроитина сульфата многообразны. Препарат способствует продукции гиалуроната синовиальными клетками, стимулирует метаболизм хондроцитов, повышая синтез коллагена и протеогликанов, ингибирует синтез ферментов эластазы и гиалуронидазы. В свете современных представлений о патогенезе ОА значительный интерес представляет недавнее исследование Pecchi E. et al., в котором рассматривается потенциальное влияние хондроитина сульфата на субхондральную кость при ОА. Авторами описана способность препарата ингибировать продукцию ЦОГ-2, простагландина E2 и металлопротеиназ ИЛ-1β-стимулированными остеобластами ($p < 0{,}001$). Отмечено также влияние хондроитина сульфата на процессы ремодели-

рования субхондральной кости путем уменьшения процессов резорбции [2]. Глюкозамин представляет собой моноаминосахарид, который синтезируется из глюкозы в процессе гексозаминного цикла. Эффективность глюкозамина при ОА изучена достаточно хорошо. В кокрановском обзоре 2005 г. [3], включающем 20 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (2 596 больных, из которых 1 182 получали глюкозамин), терапия глюкозамином приводила к значимому уменьшению интенсивности боли и улучшению функции суставов (отличия от плацебо были достоверны).

Доказанная эффективность монотерапии хондроитина сульфатом и гликозаминогликаном послужила основанием для применения их комбинации в лечении ОА. Hochberg M.C. показал, что комбинированная терапия хондроитина сульфатом и гликозаминогликаном больных с ОА коленных суставов (72 человека) с умеренными рентгенологическими изменениями вызвала достоверное снижение индекса Лекена через 6 мес. по сравнению с плацебо ($p = 0,04$) [4]. Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования GAIT (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial) продемонстрировали, что эффективность комбинированной терапии по сравнению с плацебо и монотерапией хондроитина сульфатом и гликозаминогликаном [5].

Данная комбинация хондропротекторов реализована в препарате компании Bayer Терафлекс. Он содержит 500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг хондроитина сульфата. Эффективность и безопасность применения Терафлекса подтверждены результатами открытого исследования, выполненного в НИИ ревматологии РАМН [6]. Впоследствии было проведено сравнительное изучение эффективности, безопасности, длительности последействия постоянного и интермиттирующего приема препарата Терафлекс у пациентов с ОА коленных суставов [7]. В исследовании принимали участие 100 амбулаторных больных. Длительность наблюдения составила 12 мес. (9 мес. — лечение и 3 мес. — наблюдение для оценки последействия препаратов в обеих группах). Первая группа (основная) находилась на постоянном приеме Терафлекса в течение 9 мес., 2-я (группа сравнения) получала Терафлекс в течение 3 мес., затем 3-месячный перерыв, и последующие 3 мес. опять терапия данным препаратом. Анализ результатов показал, что интермиттирующая терапия Терафлексом обладает равной эффективностью с постоянным приемом препарата по влиянию на боль, функцию суставов и длительность последействия. Через 9 мес. более 1/3 больных отказались от приема НПВП, что свидетельствует о наличии у препарата анальгетического и противовоспалительного действия, а уменьшение дозы или прекращение приема НПВП имеет существенное значение в безопасности терапии при ОА, особенно у пожилых больных. В настоящее время проводится исследование эффективности комбинации хондроитина сульфата и гликозаминогликана при ОА в 4 странах Европы с оценкой не только симптоматического, но и структурно-модифицирующего эффекта данной комбинации.

Данные изучения препарата Терафлекс подтверждаются реальной клинической практикой, о чем свидетельствуют результаты маркетинговых исследований. Так, согласно данным аналитического агентства IMS Health, объем рынка лекарственных препаратов, регулирующих обмен веществ в хрящевой ткани, по итогам I полугодия 2013 г. вырос на 14% с 4,56 до 5,20 млрд руб. Доля ЛС, в состав которых входит глюкозамин и хондроитина сульфат, в денежном выражении составляет 25,6%, при этом около 16% из них приходится на продукт компании Bayer Терафлекс. Препарат Терафлекс занимает лидирующую позицию в группе безрецептурных средств, применяемых для лечения ОА: по итогам I полугодия 2013 г. было продано почти 800 млн упаковок общей стоимостью более 912 млрд руб., что на 7% выше аналогичного показателя прошлого года.

Таким образом, препарат Терафлекс, являющийся комбинацией хондроитина сульфата и гликозаминогликана, не только обладает существенной доказательной базой по клиническому применению, сформированной рядом исследований, но и подтвердил свою эффективность на практике, о чем свидетельствуют его лидерские позиции на рынке хондропротекторов.

ИСТОЧНИКИ

1. Gore M., Sadosky A., Tai K.-S. et al. Clinical comorbidities, painrelated pharmacotherapy and direct medical costs of pts with OA in clinical practice // OA&Cartil. V. 18. Suppl. 2. Oct. 2010. Abst. 281. P. 126.
2. Pecchi E., Priam S., Mladenovic Z., Gosset M., Saurel A.S., Aguilar L., Berenbaum F., Jacques C. A potential role of chondroitin sulfate on bone in osteoarthritis: inhibition of prostaglandin E? and matrix metalloproteinases synthesis in interleukin-1β-stimulated osteoblasts // Osteoarthritis Cartilage. 2012 Feb. No20(2). P. 127—135. doi: 10.1016/j.joca.2011.12.002. Epub 2011 Dec 11.
3. Towheed T.E., Maxwell L., Anastassiades T.P. et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis // Cochrane Database. Syst. Rev. 2005. No2. CD002946.
4. Hochberg M.C. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration // Osteoarthritis Cartilage. 2010. No18 (Suppl. 1). P. 28–31.
5. Das A. Jr., Hammad T.A. Efficacy of a combination of FCHG49 glucosamine hydrochloride, TRH122 low molecular weight sodium chondroitin sulfate and manganese ascorbate in the management of knee osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2000. Sep. No8(5). P. 343–350.
6. 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. No354(8). P. 795–808.
7. Беневоленская Л.И., Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Эффективность препарата Терафлекс у больных остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов (открытое рандомизированное исследование) // РМЖ. 2005. Т. 13. №8(232). С. 525–527.

Лечение сердечно-сосудистых заболеваний в России

GEDEON RICHTER — ПАРТНЕР, ПРОВЕРЕННЫЙ ВРЕМЕНЕМ

Сердечно-сосудистые заболевания представляют серьезную проблему для российского здравоохранения. Проблема эффективности их терапии до настоящего времени остается открытой. Множество компаний производит лекарственные средства для кардиологического применения, однако лишь единицы способны предоставить полный перечень сердечно-сосудистых препаратов надлежащего качества. На вопросы нашего корреспондента о сложившейся в нашей стране ситуации ответила ведущий специалист в области артериальной гипертензии д.м.н., профессор Мария Генриховна Глезер.

— Мария Генриховна, проблема сердечно-сосудистых заболеваний со временем не теряет своей актуальности. Какова в настоящее время ситуация с этой патологией в нашей стране и в мире?

— В нашей стране, как и во всем мире, эта ситуация не очень хорошая, поскольку сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) составляют 2/3 в структуре смертности людей, и этот процент не уменьшается. В России люди умирают в более молодом возрасте, да и смертность выше, чем в других странах. От ИБС каждую минуту умирает один человек в стране. Это, конечно, колоссальные цифры, и нужно стараться их уменьшить.

— Достаточно ли эффективны имеющиеся в настоящий момент средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний?

— В настоящее время есть очень хорошие подходы как для лечения, так и для профилактики, и их нужно шире использовать. Необходимо вести разъяснительную работу среди населения. Можно говорить об имеющихся замечательных лекарствах, доказавших возможность продлить жизнь, снизить смертность и т. д. Однако есть и немедикаментозные методы — по сути, это здоровый образ жизни, правильный образ жизни, который очень труден к исполнению, поскольку человек по натуре своей ленив и не хочет заниматься своим здоровьем. Сейчас в государстве проводится активная пропаганда здорового образа жизни, но она не всегда правильная. Иногда по телевизору показывают такие передачи, что хочется сказать «не слушайте», «выключите телевизор». Например, в качестве правильного питания они показывают все жирное, все в майонезе. От этого атеросклероз будет только усиливаться. Требуется совершенно другой пропагандистский подход. Существует и другая проблема — мало того, что лекарство должно быть эффективно, нужно, чтобы пациент его принимал. Необразованность населения в этом вопросе приводит к тому, что они делят дозу пополам, принимают через день, два раза в неделю, не понимая, что лечение должно быть ежедневным. ССЗ, такие как атеросклероз, артериальная гипертония, — хронические заболевания, требующие ежедневного контроля. Этой проблемой надо заниматься, людям следует об этом говорить, и, наконец, наверное, родится такое поколение, которое поймет, что здоровье — это самое большое богатство. Что может быть лучше, чем иметь возможность все сделать самому, вырастить детей, увидеть, как вырастут внуки? Я думаю, в конце концов мы добьемся осознания этой проблемы населением.

— Лечение заболевания, по сути, лишь часть проблемы. Другая ее сторона — подготовка и повышение квалификации медицинского персонала, проведение школ для врачей, конференций, клинических испытаний препаратов. Gedeon Richter — один из ведущих производителей лекарственных средств. Какой вклад эта компания, по вашему мнению, вносит в эту деятельность?

— Вы совершенно правильно заметили, что существует три основных участника процесса: во-первых, это пациент и его заболевание, во-вторых, врач, который должен осуществить правильное лечение, и, в-третьих, образовательные процессы для врачей, помогающие им своевременно внедрять лучшие достижения медицины в клиническую практику. Это крайне важно, поскольку врачи очень консервативны и многие свои незнания пытаются прикрыть фразой «я беспокоюсь о больном», принципом «не навреди». Однако за этим принципом очень часто стоит просто бездействие. Очень важная проблема — терапевтическая

инертность врачей. Она иногда бывает полезна с точки зрения безопасности, но когда она переходит в бездействие, это уже действительно проблема, и в этом случае уже нужны образовательные программы. Они необходимы, чтобы люди не боялись применять новые методики, чтобы понимали, что это за инновация, для кого она разработана, кому она реально помогает. Не бывает так, чтобы препарат или какой-то метод лечения помогал всем. Именно поэтому образовательные программы имеют большое значение. Мы недавно обсуждали, какие формы образовательных программ лучше: лекции, школы, семинары и др. Все формы нужны, поскольку люди все очень разные и восприятие информации у них тоже отличается. Для одного хорош лекционный материал, для другого — обсуждение, для третьего — когда он отвечает на вопросы, поскольку, как только он начинает задумываться, процесс обучения становится более эффективным.

Более того, для разных внедрений необходимы совершенно разные подходы: для рекомендаций нужно начитывание материала, а для прояснения спорного вопроса желательна дискуссия. Именно поэтому важны все формы обучения. Есть крупные компании, которые всегда поддерживают образовательные проекты. Вы спросили про Gedeon Richter — это компания, которая традиционно участвует в проведении образовательных программ, поддерживает практически все крупные конференции. Gedeon Richter — очень надежный партнер. Мы работаем с этой компанией еще с советских времен, и, по-моему, обе стороны удовлетворены, поскольку это взаимовыгодное сотрудничество. Она дает возможность врачам, профессорам и даже студентам получить дополнительные знания, а мы, в свою очередь, используем в своей практике новые технологии, новые лекарственные препараты, оказываем новую лекарственную помощь. Я считаю, что это очень хорошее взаимодействие. Сотрудничество должно быть честным, партнерским, чтобы оно реально шло на пользу дела, поскольку идея не должна существовать только ради идеи.

— Мария Генриховна, применяете ли Вы препараты компании Gedeon Richter в своей практике?

— Я применяю в своей практике препараты многих компаний. Нельзя говорить «это хорошие, а это плохие препараты». На каждый препарат находится своя область применения. С точки зрения кардиологии компания Gedeon Richter очень удобна тем, что она выпускает полный набор препаратов, необходимых пациентам с ССЗ. Это β-блокаторы; ингибиторы АПФ пролонгированного действия, например лизиноприл; один из лучших антагонистов кальция амлодипин; комбинированные формы, которые мы сейчас пропагандируем для лечения больных гипертонией; статины и метаболические цитопротекторы. То есть врач, который применяет эти препараты, имеет доступ к полному набору необходимых ЛС. Довольно значительная проблема стоит при выборе между дженериком и оригинатором. Я длительное время занимаюсь клинической фармакологией, и мое мнение состоит в том, что дженерики будут всегда, поскольку это способ выживания для многих пациентов. Дженерические препараты дешевле и позволяют лечить большее число людей, чем при применении очень дорогого оригинального лекарства. Другое дело, что врач, использующий дженерический препарат, должен быть уверен в его качестве, что он ничего не потеряет при переходе от оригинального ЛС к дженерику. Это очень важно. Именно поэтому проводятся исследования биоэквивалентности, клинической эквивалентности, чтобы врач мог убедиться в том, что препарат действительно эффективен.

— Проводили ли Вы клинические исследования с компанией Gedeon Richter?

— Да, проводила. Самое первое исследование в стране, которое было проведено с суточным мониторированием артериального давления, было организовано при поддержке компании Gedeon Richter. Тогда изучался эналаприл — мы еще не имели более сложных препаратов. Это было очень хорошее исследование, потому что многие получили очень важный опыт работы с суточным мониторированием артериального давления. Были сделаны совершенно замечательные выводы.

Второе крупное исследование, которое мы провели и которое для меня было особенно близко, поскольку я занимаюсь гендерными различиями и женской тематикой в кардиологии, — исследование DESIRE с препаратом лизиноприл, тоже под контролем суточного мониторирования артериального давления. В нем было продемонстрировано, что в нашей стране женщин, имеющих нарушения суточного ритма давления типа найт-пикер, т. е. когда утром происходит резкий подъем артериального давления, вдвое больше, чем мужчин. Такой тип нарушения свидетельствует о более высоком риске возникновения инсульта. Назначение лизиноприла позволяло убрать этот неблагоприятный суточный профиль. Кроме того, было показано, что вечернее назначение лизиноприла дает лучший эффект, чем утреннее. В западных странах сейчас это модное направление — хронотропное назначение лекарственных препаратов, в частности в вечернее время, а мы получили практические доказательства целесообразности такого подхода уже давно.

Сейчас начнется конгресс, и я буду докладывать первые результаты исследования «ЭКСПЕРТ», которое включает 10 тыс. пациентов с артериальной гипертонией. Задачей исследования было, во-первых, охарактеризовать наших российских пациентов с артериальной гипертонией, а во-вторых, определить, как комбинированная форма препарата Экватор влияет на этих пациентов. Как мы можем снизить, с одной стороны, риск осложнений гипертонии, а с другой — улучшить качество жизни. Скажу заранее — результаты хорошие.

— Мария Генриховна, что Вы пожелаете компании Gedeon Richter в будущем?

— Как всегда, успеха! Gedeon Richter имеет хороший задел, который позволит им и дальше успешно продвигаться и на фармрынке, и в качестве партнера в медицинском сообществе. А вообще хочу пожелать всем здоровья!

Беседовал **Илья ДЬЯКОВ,**
«Ремедиум»