

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

НПВП?». Очевидно, что нам не нужно 75 диклофенаков, а вот новые молекулы НПВП врачам крайне интересны — это вопрос более широкого выбора, когда работаешь с конкретным больным. Среди большого количества

НПВП эторикоксиб выделяется тем, что имеет отличный уровень доказательности, в обратном случае он никогда не мог быть даже упомянут в рекомендациях EULAR.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086.
2. Burmester G., Lanan A., Biasucci L. et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis* 2011;70(5):818—22. Epub 2010 Sep 10.
3. Juni P., Nartey L., Reichenbach S. et al.

- Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364:2021—9.
4. Singh G., Mithal A., Triadafilopoulos G. Both selective COX-2 inhibitors and non-selective NSAIDs increase the risk of acute myocardial infarction in patients with arthritis; selectivity is with patients, not the drug. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl. 3):85.
5. Avom J. Keeping science on top in drug evaluation. *N Engl J Med* 2007;357:633—5.
6. Bresalier R.S., Sandler R.S., Quan H. et al.

- Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092—102.
7. Solomon S.D., Wittes J., Finn P.V. et al. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation* 2008;117:2104—13.
8. Oitate M., Hirota T., Murai T. et al. Covalent binding of Rofecoxib, but not other cyclooxygenase-2 inhibitors, to allysine aldehyde in elastin of human aorta. *Drug Metabol and Disposit* 2007;35:1846—52.

Основные симптом-модифицирующие препараты замедленного действия в терапии остеоартроза

В.В. Бадокин

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Глюкозамина сульфат или гидрохлорид, а также хондроитина сульфат — естественные компоненты хрящевого межклеточного вещества. При остеоартрозе (ОА) они оказывают выраженное симптом-модифицирующее действие и, кроме того, при длительном применении способны тормозить рентгенологическое прогрессирование ОА. Комбинированные препараты, в которые входят глюкозамин и хондроитин, имеют преимущества перед применением каждого из них в отдельности. К таким препаратам относится терафлекс. Эффективность этих фармакологических агентов, по-видимому, связана не столько со стимуляцией синтеза матрикса хряща, сколько с их противовоспалительными свойствами

Ключевые слова: остеоартроз, хондроитина сульфат, глюкозамин, терафлекс.

Контакты: Владимир Васильевич Бадокин vbadokin@yandex.ru

BASIC SYMPTOM-MODIFYING DELAYED-ACTION DRUGS IN THERAPY OF OSTEOARTROSIS

V.V. Badokin

Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Moscow

Glucosamine sulfate, or hydrochloride, and chondroitin sulfate are natural components of cartilaginous intercellular substance. In osteoarthritis (OA), they exert a pronounced symptom-modifying effect and, when used long, they can also inhibit the X-ray progression of OA. The combination drugs that comprise glucosamine and chondroitin have some advantage over each component. These agents include teraflex. The efficacy of these pharmacological agents seems to be associated with their anti-inflammatory properties rather than with the stimulated synthesis of cartilaginous matrix.

Key words: osteoarthritis, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, teraflex.

Contact: Vladimir Vasilievich Badokin vbadokin@yandex.ru

Остеоартроз (ОА) является основной нозологической формой дегенеративных заболеваний суставов. Он встречается более чем у 70% больных в возрасте 65 лет, еще чаще выявляется рентгенологическая симптоматика этого заболевания [1]. При ОА в патологический процесс вовлекаются в первую очередь «нагрузочные» (коленные и тазобедренные) суставы,

что значительно ухудшает качество жизни больных и приводит к их инвалидизации, прежде всего, в пожилом возрасте. ОА — серьезная социально-экономическая проблема, так как является одной из основных причин стойкой потери трудоспособности. По данным EULAR (2003), риск нетрудоспособности вследствие ОА коленных суставов равен риску, свя-

занному с заболеваниями сердца, и находится на 4-м месте среди основных причин нетрудоспособности у женщин и на 8-м — у мужчин [2]. Отдаленный прогноз ОА у конкретного больного, включая течение отдельных клинических симптомов, прогрессирование рентгенологических (структурных) изменений и нарушение качества жизни, трудно предсказать.

ОА рассматривается как мультифакторное заболевание, в развитии которого участвуют механические, гормональные, генетические факторы. Вклад этих факторов в возникновение, отдельные проявления и исход заболевания у разных больных чрезвычайно вариабелен. Хорошо известно, что в развитии гонартроза, коксартроза и артроза мелких суставов кистей играют роль различные факторы риска. Это дало возможность некоторым авторам рассматривать ОА как гетерогенную группу заболеваний суставов различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими признаками и общим исходом [1]. В основе ОА лежит нарушение равновесия между анаболическими и катаболическими процессами в тканях сустава, прежде всего, в гиалиновом хряще. Заболевание характеризуется хроническим медленно прогрессирующим течением и приводит к уменьшению объема гиалинового хряща, вплоть до полной его потери.

Патогенез первичного ОА во многом расшифрован, в частности, изучены молекулярные механизмы его развития [3, 4]. Решающее значение придается хронической перегрузке суставов, включая их микро- и макротравматизацию. Это приводит к изменению активности хондробластов и хондроцитов, недостаточному синтезу протеогликанов хондроцитами, а также количественному и качественному нарушению образования глюкозаминогликанов (ГАГ) и протеогликановых агрегатов. В то же время вследствие склеротических изменений в субхондральной кости нарушается ее способность в достаточной степени прогибаться при нагрузке на сустав, как это наблюдается в непораженных суставах, что в свою очередь приводит к расстройствам биомеханики движения. Важное значение имеют активация матриксных протеиназ (коллагеназы, фосфолипазы А2), гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов (интерлейкина 1 — ИЛ 1 — и фактора некроза опухоли α), дефицит противовоспалительных цитокинов (например трансформирующего фактора роста и ингибитора плазминогена 1), которые ингибируют анаболические процессы в пораженном хряще. Определенную роль в патогенезе ОА играют супероксидные радикалы, уменьшение синтеза синовиоцитами гиалуроновой кислоты, а также гиперпродукция простагландина E_2 , что наряду с другими факторами способствует воспалению в тканях сустава, стимулирует активность остеобластов и индуцирует фибропластическую дегенерацию хряща [5].

Патологические изменения при ОА отражают как повреждение тканей сустава, так и реакцию на это повреждение. Хотя наиболее выраженные изменения происходят в суставном хряще, в патологический процесс вовлекаются все ткани сустава и периартикулярные мягкие ткани. Помимо дегенерации и уменьшения объема гиалинового хряща, наблюдаются воспаление синовиальной оболочки, а также костное ремоделирование с субхондральным склерозом, формированием остеофитов и субхондральных кист, фиброз суставной капсулы, дегенерация менисков, периартикулярная мышечная атрофия. Кроме того, в патологический процесс вовлекаются связки, энтезисы, чувствительные нервы [6].

Вовлечение в патологический процесс всех структур, составляющих сустав, который можно рассматривать как самостоятельный орган, приводит к различным механизмам возникновения боли — одного из ведущих симптомов заболевания. Так, поражение субхондральной кости способствует развитию боли путем возникновения внутрикостной гипертензии и микропереломов, сформировавшиеся остеофиты вызывают травматизацию чувствительных нервов, а поражение периартикулярных мышц — их спазм. Однако ведущее значение в происхождении боли принадлежит воспалению, которое играет первостепенную роль в развитии и прогрессировании ОА [7].

Воспалительный процесс локализуется не только в синовиальной оболочке, но и в хряще, кости и периартикулярных мягких тканях, что сопровождается, соответственно, развитием синовита, хондрита, остита и периаартрита [8, 9]. Многоплановый характер поражения при ОА стал более доказательным с введением в клиническую практику новых технологий, в частности магнитно-резонансной томографии (МРТ). МРТ помогает определить фенотип ОА, уточнить взаимоотношения между болью и структурными изменениями, визуализировать локализацию поражения и идентифицировать мишени для терапии [10, 11]. Этот метод позволяет выявить морфологические изменения в различных тканях сустава при минимальных рентгенологических изменениях или даже их отсутствии. Пока мало известно о клиническом значении МРТ-симптоматики, но все же ясно, что изменения костного мозга ассоциируются с высокой скоростью рентгенологического прогрессирования ОА, а боль — с синовитом и отеком костного мозга (вероятно, внутрикостной гипертензией).

Лечение ОА является комплексным (нефармакологические, фармакологические и клинические методы). Фармакотерапия включает неопиоидные и опиоидные анальгетики (парацетамол, трамал), системные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), локальную терапию (капсаицин, НПВП, димексид), так называемые хондропротекторы (симптом-модифицирующие препараты замедленного действия), внутрисуставные инъекции (глюкокортикоиды — ГК, — препараты гиалуроновой кислоты), экспериментальную терапию (модуляторы биологического ответа, препараты, воздействующие на метаболизм костной ткани).

Из симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия первостепенное значение принадлежит естественным компонентам хрящевого межклеточного вещества — глюкозамину и хондроитина сульфату, которые являются наиболее изученными и имеют наибольшую доказательную базу среди препаратов этой группы [2, 12]. Их относят к специфическим противоартрозным средствам, они характеризуются более медленным развитием симптом-модифицирующего действия, выраженным последствием, когда после прекращения лечения эффект сохраняется в течение 4–8 нед и более, и главное, обладают потенциальными структурно-модифицирующими (хондропротективными) свойствами [13]. Следовательно, глюкозамин и хондроитина сульфат не только активно воздействуют на основные клинические проявления ОА (подавляют боль и нормализуют функцию пораженных суставов), но и замедляют темпы его прогрессирования, нормализуют или стабилизируют структурные изменения в гиалиновом хряще, предупреждают изменения в непораженном суставе (табл. 1) .

Таблица 1. Биологические эффекты хондропротективных препаратов [1, 14–16]

Эффекты
Стимулируют синтез макромолекул хондроцитами (ГАГ, протеогликанов, коллагена, протеинов, РНК, ДНК)
Увеличивают синтез хондроцитами гиалуроновой кислоты
Снижают активность лизосомальных ферментов, ингибируя деградацию хряща
Уменьшают интенсивность боли в суставах
Приводят к обратному развитию воспаления в тканях сустава, прежде всего, в синовиальной оболочке
Увеличивают резистентность хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов
Увеличивают резистентность хондроцитов к негативному воздействию НПВП
Создают предпосылки для формирования устойчивого хряща

Таблица 2. Механизм действия глюкозамина [15–17]

Механизм
Стимулирует синтез хондроцитами полноценных ГАГ и гиалуроновой кислоты
Подавляет активность энзимов (коллагеназы, фосфолипазы А2 и др.), вызывающих деструкцию хряща
Препятствует образованию супероксидных радикалов и подавляет активность лизосомальных энзимов
Ингибирует ИЛ 1
Подавляет синтез оксида азота
Иницирует процесс фиксации серы в синтезе хондроитинсерной кислоты
Препятствует повреждающему воздействию ГК на хондроциты и нарушению синтеза ГАГ, индуцированному НПВП
Сульфат, содержащийся в молекуле этого соединения, способствует синтезу ГАГ, а сульфидные эфиры боковых цепей в составе протеогликанов – эластичности хряща и удержанию воды его матриксом

Наиболее солидную доказательную базу имеет глюкозамин [17] – моносахарид и естественный компонент ГАГ суставного матрикса и синовиальной жидкости. Глюкозамин оказывает специфическое влияние на остеоартритический хрящ и стимулирует синтез хондроцитами полноценного экстрацеллюлярного матрикса, прежде всего, наиболее важной его составляющей – протеогликанов – и гиалуроновой кислоты (табл. 2). Он достоверно снижает активность катаболических энзимов в хряще, включая матриксные металлопротеиназы [1].

Глюкозамин синтезируется из хитина морского происхождения и содержит несколько солей [17]. Применяются две его соли – сульфат и гидрохлорид. Глюкозамина сульфат (Rottapharm, Италия) является чистой субстанцией с молекулярной массой 45 646 Да и представляет собой сульфатированный дериват естественного аминомоносахарида глюкозамина. Он является нормальным компонентом ГАГ и протеогликанов, а также субстратом для синтеза цепей ГАГ, агрекана и других компонентов хряща. При приеме внутрь или при парентеральном введении он накапливается в суставном хряще. Его характеризует быстрое всасывание из желудочно-кишечного тракта. Абсолютная биодоступность после первого прохождения через печень – 26%. При внутримышечном введении концентрация глюкозамина сульфата обычно в 5 раз выше, чем при приеме per os.

В систематическом Кохрановском обзоре, в котором анализировались наиболее значимые исследования эффективности и переносимости глюкозамина, дана высокая оценка его симптоматического действия [18]. Эффективность глюкозамина (уменьшение интенсивности боли в суставах, улучшение индекса Лекена, а также увеличение процента больных, ответивших на терапию) достоверно выше по сравнению с плацебо. В то же время не получено достоверных результатов при сравнительной оценке эффективности глюкозамина и плацебо по таким параметрам, как уменьшение боли по индексу WOMAC, скованности, а также улучшение функции пораженных коленных суставов [12].

В двух солидных исследованиях [19, 20] был зарегистрирован структурно-модифицирующий эффект глюкозамина. В первом из этих исследований, было рандомизировано в 2 группы 212 больных, которые регулярно в течение 3 лет принимали глюкозамина сульфат или плацебо. К концу исследования ширина суставной щели увеличилась на 0,12 мм у принимавших глюкозамина сульфат (основная группа) и уменьшилась на 0,24 мм в группе плацебо. Эти данные свидетельствуют не только о симптом-модифицирующей, но и о структурно-модифицирующей эффективности препарата, т. е. его способности активно воздействовать на темпы прогрессирования ОА. Однако далеко не у всех больных при многолетнем лечении глюкозамином удалось достигнуть снижения темпов рентгенологического прогрессирования. Так, после 3 лет непрерывного приема препарата наблюдалось быстрое прогрессирование заболевания у 15% больных, при этом сужение суставной щели превышало 0,5 мм [19]. Факторы риска такого агрессивного течения ОА пока не понятны. Следует также отметить, что терапевтическая активность глюкозамина установлена только у больных гоноартрозом, но не коксартрозом. Позже структурно-модифицирующий эффект глюкозамина был подтвержден К. Pavelka и соавт. [20]. Косвенно эти данные согласуются с результатами длительного (в среднем 8-летнего) исследования, включавшего больных, которые лечились глюкозамином в первые 3 года наблюдения. В последующие 5 лет эндопротезированию коленного сустава было подвергнуто 10,2% больных основной группы и 14,5% контрольной [21].

Глюкозамина сульфат обладает хорошим профилем переносимости и высокой безопасностью. Во всех протоколах исследований и метаанализах не было статистических или клинически значимых различий количества и выраженности нежелательных явлений при приеме глюкозамина по сравнению с плацебо. В то же время в сравнительных исследованиях НПВП чаще вызвали нежелательные явления, чем глюкозамин [17]. Метаанализ рандомизированных контролируемых испытаний показал, что наиболее часто встре-

чаются гастроэнтерологические побочные эффекты, которые, как правило, носят слабо выраженный характер. Отмена лечения из-за непереносимости препарата зарегистрирована в единичных случаях. Кардиоваскулярные явления наблюдались у больных пожилого возраста, но также не чаще, чем у получавших плацебо. Глюкозамина сульфат не увеличивал резистентность к инсулину.

Другой структурный аналог хряща — хондроитина сульфат — также относится к симптоматическим препаратам замедленного действия. Он является сульфатированным мукополисахаридом и входит в состав протеогликановых комплексов, которые синтезируются хондроцитами. Для полноценной функции хрящевой ткани необходимы: 1) достаточное количество хондроцитов и 2) их адекватная метаболическая активность. Компонентом матрикса и является хондроитина сульфат. Благодаря наличию карбоксильной и сульфатной групп ГАГ, в частности хондроитина сульфат, обладают выраженной гидрофобностью, что в свою очередь способствует нормальному функционированию хряща и сохранению его эластических свойств. При приеме внутрь хондроитина сульфат в высоких концентрациях определяется в синовиальной жидкости. Его биологическая активность во многом близка к таковой глюкозамина.

Уровень доказательности для хондроитина сульфата в отношении модификации симптомов ОА является таким же высоким, как и у глюкозамина сульфата (IA), что нашло отражение в рекомендациях EULAR (2003) [2]. В. F. Leeb и соавт. [22] провели метаанализ 7 контролируемых клинических исследований, в которых участвовали 703 больных с поражением крупных суставов (коленных и тазобедренных), из них 372 лечились хондроитина сульфатом и 331 принимал плацебо. Длительность терапии колебалась от 3 до 12 мес, а доза препарата — от 800 до 2000 мг/сут. Эффективность хондроитина сульфата оказалась достоверно выше, чем плацебо, по таким показателям, как боль по ВАШ, индекс Лекена и глобальная оценка результатов лечения больным. В этом обзоре анализировалась и переносимость препарата, которая оказалась хорошей и была такой же, как у плацебо. Нежелательные явления включали боль в животе (у 18 из 349 больных), диарею (у 7), запор (у 2), кожные симптомы (у 4), отеки лодыжки (у 1), отеки нижних конечностей (у 1), алопецию (у 1) и экстрастигию (у 1).

D. Uebelhart и соавт. [23] оценивали эффективность и переносимость 2 курсов терапии оральным хондроитина сульфатом продолжительностью по 3 мес на протяжении 1 года в рандомизированном двойном слепом мультицентровом плацебоконтролируемом исследовании у 120 больных с симптоматическим ОА коленного сустава. Первичную эффективность оценивали по альгофункциональному индексу Лекена, а вторичную — по динамике ВАШ, скорости прохождения определенного расстояния, глобальной оценке эффективности терапии, потребности в парацетамоле. Ширину суставной щели определяли в медиальном отделе тибioфemorального сустава. В анализ intent-to-treat было включено 110 из 120 больных. К концу наблюдения альгофункциональный индекс уменьшился в основной группе на 36%, в контрольной — на 23%. Последующий анализ подтвердил, что хондроитина сульфат оказывал не только достоверное симптом-модифицирующее, но и структурно-модифицирующее действие. К концу года отмечалось дальнейшее уменьшение суставной

щели у принимавших плацебо, что не зафиксировано на фоне терапии хондроитином.

Хондропротективные свойства хондроитина сульфата находят подтверждение и в так называемом последствии, т. е. продолжающемся уменьшении симптоматики ОА после прекращения лечения препаратом [1]. Автор подчеркивает, что структурно-модифицирующий эффект хондроитина сульфата доказан как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях, причем положительным свойством препарата является его низкая токсичность даже при длительном применении.

К комбинированным препаратам с хондропротективной активностью относятся артра, кондрона и терафлекс. Терафлекс (Bayet, Германия) содержит 500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг хондроитина сульфата. Его назначают по 2 капсулы 2 раза в день на протяжении первых 3–4 нед, а затем по 2 капсулы в день. Длительность приема — 6 мес.

Терапевтическая активность терафлекса доказана в нескольких клинических исследованиях [24–26]. В открытом исследовании, проведенном в НИИР РАМН Л. И. Беневоленской и соавт. [24], изучалась эффективность, переносимость и безопасность терафлекса у 50 больных с гон- и коксартрозом. Все больные страдали клинически выраженным ОА с болевым синдромом, утренней ригидностью и функциональной недостаточностью опорно-двигательного аппарата и нуждались в приеме НПВП. Длительность наблюдения составила 6 мес, причем в первые 4 мес больные принимали по 2 капсулы терафлекса вместе с 1200 мг ибупрофена. При достижении положительного эффекта суточную дозу ибупрофена снижали вплоть до полной отмены. К концу 4 мес непрерывной терапии терафлексом наблюдалось достоверное снижение суммарного индекса WOMAC на фоне существенной положительной динамики интенсивности боли, утренней скованности и функциональной недостаточности пораженных суставов. У 26 из 50 больных удалось уменьшить суточную потребность в ибупрофене. По оценке больных улучшение к концу 2-го месяца терапии наблюдалось в 77,8% случаев и к концу 4-го — в 74,4%, а по оценке врача — в 88 и 83,7% соответственно. Интересно, что в последующие 2 мес после прекращения лечения терапевтическая эффективность терафлекса сохранялась. В этом исследовании продемонстрирована хорошая переносимость препарата. Нежелательные явления наблюдались лишь у 6 больных и были связаны в основном с приемом ибупрофена. Терафлекс в единичных случаях вызывал боль в верхней половине живота и задержку стула.

В другом 6-месячном открытом рандомизированном многоцентровом испытании также оценивали эффективность терафлекса у больных клинически выраженным ОА коленного сустава и деформирующим спондилезом [26]. У всех больных боль при ходьбе по ВАШ была выше 40 мм, у них констатирована I–III рентгенологическая стадия по Kellgren и Lawtence. Больные 1-й (основной) группы принимали терафлекс и диклофенак и 2-й (контрольной) — только диклофенак. К концу 3 мес терапии в основной группе интенсивность боли в суставах достоверно уменьшилась и оставалась на этом уровне до конца 6-го месяца лечения. Во 2-й группе также наблюдалась положительная динамика этого показателя, хотя и менее выраженная. Аналогичное улучшение отмечено и по функциональному индексу WOMAC. К концу 6 мес лечения в 1-й группе по оценке врача зарегистрировано значительное улучшение у 23,3% больных и улуч-



ТЕРАФЛЕКС®

КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО: ТЕРАФЛЕКС® ЗАМЕДЛЯЕТ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА*

СОДЕРЖИТ РОДСТВЕННЫЕ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ КОМПОНЕНТЫ В ДОКАЗАНО ЭФФЕКТИВНЫХ ДОЗИРОВКАХ.



ТЕРАПИЯ
БОЛЕВОГО СИНДРОМА
И ОБОСТРЕНИЙ

Терафлекс Адванс
- глюкозамина сульфат - 250 мг.
- хондроитина сульфат натрия - 200 мг.
- ибупрофен - 100 мг.



ДЛЯ
ОСНОВНОГО КУРСОВОГО
ПРИМЕНЕНИЯ

Терафлекс
- глюкозамина гидрохлорид - 500 мг.
- хондроитина сульфат натрия - 400 мг.

Рег. уд. № ЛС-002678 от 13.08.2010, П № 015287/01 от 05.06.2009

*Профессор Светлова М.С. «Влияние длительной терапии Терафлексом на симптомы и качество жизни у больных с ранними стадиями гонартроза», Современная ревматология №2, 2010

ТЕРАФЛЕКС. ПРОДЛИТЕ МОЛОДОСТЬ СУСТАВОВ!

ЗАО Байер, 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2., Тел.: 8 (495) 231 12 00, факс: 8 (495) 231 12 02



шение у 60%, а в контрольной — у 16,7 и 40% соответственно. В то же время неэффективной терапия оказалась у 23% больных, принимавших диклофенак, и только у 3,3% больных, которые наряду с диклофенаком получали терафлекс. Как и в предыдущем исследовании, наблюдалась хорошая переносимость терафлекса. Всего в основной группе выявлено 5 нежелательных явлений, в контрольной — 8. На фоне приема терафлекса отмечались изжога, боль в верхней половине живота, метеоризм, которые были слабо выражены и не требовали отмены препарата. В 1 случае наблюдалась аллергическая реакция, сопровождавшаяся кожной сыпью.

Большой интерес представляет мультицентровое двойное слепое исследование Glucosamin/Chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT), проведенное в США под эгидой Национального института здоровья [27]. В этом исследовании приняли участие 1583 больных с симптоматическим ОА коленного сустава. Все больные были распределены на 5 групп в зависимости от вида терапии: принимали или 1500 мг глюкозамина гидрохлорида, или 1200 мг хондроитина сульфата, или комбинацию глюкозамина и хондроитина, или 200 мг целекоксиба, или плацебо. Длительность терапии составила 24 нед. Первичной точкой являлось снижение интенсивности боли в коленных суставах по шкале WOMAC на 20% и более к 24-й неделе. При всей неоднозначности дизайна исследования и большом проценте больных, у которых наблюдалось существенное снижение интенсивности боли при приеме плацебо, были получены интересные данные. Они свидетельствуют о том, что комбинированная терапия двумя основными симптом-модифицирующими препаратами замедленного действия более эффективна, чем их применение в режиме монотерапии. Больные с изначально выраженной или тяжелой болью в коленных суставах оказались больше всего в группе, получавшей комбинированную терапию глюкозамином и хондроитином, и статистически значимо больше, чем в группе плацебо (79 и 54,3% соответственно, $p=0,002$). Неблагоприятные явления отмечались редко, были умеренно выраженными и встречались примерно одинаково часто во всех группах.

Целесообразность проведения комбинированной терапии и ее структурно-модифицирующее действие подтверждают экспериментальные данные об эффективности од-

новременного применения хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида. Комбинированная терапия на модели ОА у кроликов способствовала нарастанию продукции ГАГ хондроцитами на 96,6%, а на фоне монотерапии структурными аналогами хряща — только на 32% [28]. При комбинированной терапии поражение хряща было также менее тяжелым, чем при применении глюкозамина или хондроитина. Структурные аналоги хряща имеют как общие, так и разные механизмы влияния на боль и воспаление. В то же время они являются синергистами и при совместном применении дополняют и усиливают действие друг друга.

Таким образом, при ОА благодаря комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина терафлекс оказывает отчетливое симптом-модифицирующее действие, которое проявляется, прежде всего, снижением интенсивности боли и улучшением функции пораженных суставов. Он также позволяет снизить суточную потребность в НПВП, что особенно важно, учитывая негативное влияние большинства из них на метаболизм суставного хряща, а также плохую переносимость у пациентов пожилого возраста. Обе субстанции, входящие в состав терафлекса, способны оказывать симптом-модифицирующее (хондропротективное) действие, однако оно проявляется только при многомесячном применении терафлекса.

В настоящее время все больше исследователей придерживаются точки зрения, что так называемые хондропротективные препараты не столько стимулируют синтез матрикса хряща, т. е. протеогликанов, ГАГ и гиалуроновой кислоты хондроцитами, сколько обладают противовоспалительными свойствами, которые реализуются при длительном лечении. Подтвердить это мнение трудно из-за отсутствия высокоинформативных методов, позволяющих адекватно судить о сохранности хрящевой ткани и удовлетворяющих требованиям, предъявляемым к критериям прогрессирования ОА. В связи с этим представляется актуальным разграничить клинические критерии ОА и факторы, не связанные с этим заболеванием, выявить особенности прогрессирования ОА тазобедренного сустава, отличные от таковых ОА коленного сустава. Не менее важно дальнейшее уточнение взаимоотношений между клиническими, рентгенологическими, артроскопическими и МРТ-данными при этом заболевании.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Volpi N. Chondroitin sulphate for the treatment of osteoarthritis. *Curr Med Chem* 2005;4:221–34.
- Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145–55.
- Martel-Pelletier J., Pelletier J.-P. Inflammatory Factors Involved in Osteoarthritis. In: *Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum*. Eds Buckwalter J.A., Lotz M., Stolz J.-F. IOS Press, 2007;3–13.
- Smith R.L. Mechanical Loading Effects on Articular Cartilage Matrix Metabolism and Osteoarthritis. In: *Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum*. Eds Buckwalter J.A., Lotz M., Stolz J.-F. IOS Press, 2007;14–30.
- Gabay O., Gosset M., Barenbaum F. Prostaglandin E2 and Osteoarthritis: The role of Cyclooxygenases, Prostaglandin E Synthases and 15- Prostaglandin Dehydrogenases. In: *Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum*. Eds Buckwalter J.A., Lotz M., Stolz J.-F. IOS Press, 2007;163–82.
- Brandt K.D. Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis. *Professional communications*, 2000;304 p.
- Бадюкин В.В. Значение воспаления в развитии и течении остеоартроза. *Consilium medicum*, 2009; 11(9): 91–5.
- McGonagle D. Imaging in hand osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 2010;18(Suppl. 2):1–12.
- Sellam J., Herrero-Beaumont G., Berenbaum F. Osteoarthritis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. In: *EULAR Compendium on Rheumatic Diseases*. Ed. Hans Bijlsma. London: BMJ, 2009, 444–76.
- Wesseling J., Dekker J., van den Berg W.B. et al. CHECK (Cohort Hip and Cohort Knee): similarities and differences with the Osteoarthritis Inivatives. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1413–19.
- Roemer F.W. Imaging in OA: what have we learned and where are we going? *Osteoarthr Cartil* 2010;18(Suppl. 2):1–7.
- Кригштейн О.С., Голубев Г.Ш. Оценка доказательств эффективности средств, претендующих называться «структурно-

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

модифицирующими препаратами», 2000–2007 г. Клин фармакол и фармакоэконом 2008;1:55–88.

13. Алексеева Л.И. Симптоматические препараты замедленного действия при лечении ОА. Consilium medicum 2009;11(9):100–4.

14. Souich P. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. Eur Musculoscel Rev 2009;4(2):8–10.

15. Varghese S., Theprungsirikul P., Sahani S. et al. Glucosamine modulates chondrocyte proliferation, matrix synthesis, and gene expression. Osteoarthritis Cartil 2007;15:59–68.

16. Dodge G.R., Jimenez S.A. Glucosamine sulphate modulates the levels of aggrecan and matrix metalloproteinase-3 synthesized by cultured human osteoarthritis articular chondrocytes. Osteoarthritis Cartil 2003;11:424–32.

17. Herrero-Beaumont G., Rovati L.C. Use of crystalline glucosamine sulphate in osteoarthritis. Fut Rheumatol 2006;1(4):397–414.

18. Towheed T.E., Maxwell L., Anastassiades T.P. et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. Cochr Database Syst Rev 2005;CD002946.

19. Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2001;357:251–6.

20. Pavelka K., Gatterova J., Olejarova M. et al. Glucosamine sulphate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. Arch Intern Med 2002;162(18):2113–23.

21. Bruyere O., Pavelka K., Rovati L.C. et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomized, placebo-controlled trials. Osteoarthritis Cartil 2008;16(2):254–60.

22. Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K. et al. A Metaanalysis of Chondroitin Sulphate in the Treatment of Osteoarthritis. J Rheumatol 2000;27:205–11.

23. Uebelhart D., Malaise V., Marcolongo R. et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. Osteoarthritis Cartil 2004;12:269–76.

24. Беневоленская Л.И., Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Эффективность препарата Терафлекс у больных остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов. РМЖ 2005;8:525–27.

25. Поворознюк В.В. Глюкозамин и хондроитин в лечении остеоартроза: данные литературы и результаты собственных исследований. РМЖ 2006;14(4):290–94.

26. Лиля А.М., Мазуров В.И., Шидловская О.В. и др. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника (результаты клинического исследования). РМЖ 2007;13(24):1618–22.

27. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. et al. Glucosamine, chondroitin sulphate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med 2006;354(8):795–808.

28. Lippiello L., Woodward J., Karpman D. et al. Beneficial effect of cartilage structure modifying agents tested in chondrocyte and rabbit instability model osteoarthritis. Arth Rheum 1999;(Suppl. 42):256.

Место циклоспорина А в терапии ревматических заболеваний

З.С. Алекберова, Р.Г. Голоева

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

Рассматриваются основные эффекты циклоспорина А (ЦСА) при ревматических заболеваниях (РЗ). Отмечено, что ЦСА эффективен при ряде РЗ; при всех вариантах ревматоидного артрита (РА), в том числе раннем РА у взрослых и ювенильном РА; при увеитах, ассоциированных с болезнью Бехчета — ББ (препарат выбора); в сочетании с другими базисными препаратами; при РЗ с сопутствующим вирусным гепатитом С. Представлены диагностические критерии ББ и эффективность ЦСА при ББ, по данным разных авторов.

Ключевые слова: циклоспорин А, ревматические заболевания, болезнь Бехчета.

Контакты: Земфира Садуллаевна Алекберова zalekberova@inbox.ru

PLACE OF CYCLOSPORIN A IN THE THERAPY OF RHEUMATIC DISEASES

Z.S. Alekberova, R.G. Goloyeva

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper considers the major effects of cyclosporin A (CsA) in rheumatic diseases (RD). CsA is noted to be effective for a number of RDs and all types of rheumatoid arthritis (RA), including in early RA in adults and juvenile RA; uveitis associated with Behcet's disease (BD) (as the drug of choice); in combination with other disease-modifying drugs; in RD with concomitant viral hepatitis C. The diagnostic criteria for (BD) and the efficacy of CsA for this disease are given according to different authors.

Key words: cyclosporine A, rheumatic diseases, Behcet's disease.

Contact: Zemfira Sadullayevna Alekberova zalekberova@inbox.ru

Выделение группы так называемых циклоспорин-чувствительных болезней позволило получить новую информацию о механизме их действия. По сути циклоспорин А (ЦСА) пополнил арсенал базисных антиревматических средств [1].

ЦСА выделен в 1970 г. из двух штаммов плесневых грибов — *tolypocidium inflatum* Gums и *cylindrocarron lucidium*.

Основные эффекты ЦСА: торможение продукции интерлейкина 2; практически отсутствие цитостатического