

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРОЗА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА\*

Во всем мире проблема безопасности лекарственных средств (ЛС) становится все более актуальной. Это в первую очередь связано с увеличением количества ЛС и их высокой активностью, которая может сопровождаться возникновением различных по проявлению и степени тяжести побочных реакций (ПР) [1]. Еще с давних времен практически одновременно развивались представления о лекарстве как лечебном средстве и возможном яде. В связи с этим интерес общества и его попытки контролировать качество и безопасность ЛС известны еще в период древней истории. Уже в Греции и Египте еще в I тысячелетии до н.э. обращение лекарств контролировали официальные лица (Penn R., 1979). В средние века во многих государствах члены признанных медицинских сообществ имели право проверять аптекарские товары и уничтожать некачественную продукцию [2].

Сегодня одним из путей предупреждения развития ПР при применении лекарств является производство и поступление на фармацевтический рынок новых качественных, эффективных и безопасных препаратов, а другим, как считают эксперты ВОЗ, — развитие системы осуществления контроля за безопасностью ЛС.

Безопасность лекарств при их медицинском применении является важной проблемой для здравоохранения.

Несмотря на то что изучение переносимости ЛС и выявление нежелательных ПР проводят на стадии доклинического и клинического изучения, истинное представление о безопасности ЛС может быть получено, как правило, после 10 и более лет медицинского применения у больных разных категорий (по возрасту, по полу, с наличием сопутствующей хронической патологии и т.д.) [3]. По данным G. Guayatt (2004), примерно в 25% случаев новые ЛС, появившиеся на фармацевтическом рынке, остаются «черным ящиком» после начала их широкого применения в медицинской практике. Потребовалось почти 40 лет применения ацетилсалициловой кислоты, прежде чем стало известно, что она может вызывать эрозии слизистой оболочки желудка. А то, что использование амидопирина может привести к тяжелейшему осложнению, к такому как агранулоцитоз, выяснилось спустя 35 лет от начала его медицинского применения [4].

\*Статья, ранее опубликованная в издании «Новости медицины и фармации» № 5 (311), март 2010 г., предоставлена компанией «Unipharm, Inc.».

В настоящее время банк данных о серьезных ПР, зарегистрированных в мире, насчитывает около 5 млн сообщений, а в Украине с 1996 г. — свыше 40 тыс.

Летальность вследствие ПР занимает 5-е место в мире после заболеваний сердечно-сосудистой системы, легких, онкологической патологии и травм [5]. 2–3% общей популяции людей страдают от ПР при применении ЛС и их последствий [6]. По результатам исследований, проведенных в разных странах, от 3 до 15% всех обращений к врачу вызваны ухудшением состояния здоровья в связи с применением ЛС [7]. ПР — причина 3–10% госпитализаций. Также ПР развиваются у 10–30% госпитализированных больных [8, 9].

На сегодняшний день осложнения фармакотерапии принято классифицировать по патогенетическому принципу (Давыдов В.Ф., 1980; Чекман И.С., 1980; Каркищенко Н.Н., 1996; Белоусов Ю.Б. и др., 1997; Катцунг Б.Г., 1998; Кукес В.Г., 1999):

1. Побочные (нежелательные) эффекты, обусловленные:

- механизмом действия ЛС;
- особенностями фармакокинетики ЛС;
- особенностями фармакодинамики ЛС;
- физико-химическими свойствами ЛС;
- индивидуальной чувствительностью организма;
- взаимодействием с другими ЛС, едой.

2. Токсические эффекты (обратимые и необратимые), обусловленные:

- а) абсолютной передозировкой ЛС:
  - введение высокой дозы;
  - кумуляция.
- б) относительной передозировкой ЛС:
  - замедление биотрансформации (метаболизма, инактивации);
  - замедление выведения ЛС или его активных метаболитов;
  - отдаленные токсикологические эффекты (тератогенный, канцерогенный).

3. Аллергические (иммунологические) реакции немедленного и замедленного типов.

4. Лекарственная стойкость (толерантность к ЛС разных групп).

5. Суперинфекция и дисбактериоз.

6. Медикаментозная зависимость, пристрастие (психическая, физическая, наркомания, токсикомания).

7. Синдром отмены (наблюдается после отмены длительного применения некоторых ЛС).

8. Терапогенное, мутагенное, канцерогенное действие ЛС.

9. Идиосинкразия (реакции, связанные с разными ферментопатиями).

10. Парадоксальные эффекты ЛС.

Уже давно отмечено, что у больных пожилого<sup>#</sup> и старческого<sup>\*</sup> возраста количество ПР, регистрируемых при приеме ЛС, значительно больше, чем у молодых. Риск возникновения ПР у пациентов пожилого возраста в 5–7 раз выше, чем у молодых. Пожилых людей в 2–3 раза чаще, чем молодых и среднего возраста пациентов, госпитализируют по поводу ПР ЛС [1]. Это особенно актуально в условиях того, что население земного шара, особенно в промышленно развитых странах, неуклонно стареет. В настоящее время доля лиц в возрасте старше 60 лет составляет >15% населения.

По прогнозам ВОЗ в ближайшее десятилетие количество жителей Земли, которым исполнится 60 лет, превысит миллиард. В Украине их доля в общей численности населения составляет 21,4%, имеет устойчивую тенденцию к увеличению и является одной из самых высоких в мире [1].

Бесспорным является тот факт, что у людей старшего возраста выше заболеваемость и потребность в медицинской помощи. На это влияют две группы факторов: социальные (снижение доходов, ограничение свободы действий, уменьшение социальной значимости) и биологические (снижение иммунитета, устойчивости к стрессу, истощение механизмов адаптации, накопление инволюционных эффектов). Они отражаются на такой важной сфере клинической медицины, как фармакотерапия, и, естественно, на применении ЛС. Частота потребления медикаментов, по разным оценкам, неуклонно возрастает пропорционально возрасту (до 40 лет ЛС используют 25,4% населения, а в 80 лет и старше — 66,5%). По некоторым данным, люди пожилого возраста потребляют >½ всех выпускаемых ЛС [10].

Люди пожилого и старческого возраста болеют чаще и имеют, как правило, не одно хроническое заболевание. Фармакотерапия у данной группы пациентов отличается спецификой, обусловленной морфологическими, функциональными и метаболическими нарушениями, возникающими в организме при старении и связанными с этими возрастными особенностями развития и течения болезни.

Хроническое течение многих заболеваний у больных пожилого возраста требует длительной, практически постоянной фармакотерапии. Это относится в первую очередь к артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких, сахарному диабету, депрессивным состояниям и, конечно же, к заболеваниям опорно-двигательного аппарата.

В клинической практике заболевания опорно-двигательного аппарата по частоте занимают

2-е место после артериальной гипертензии [11], что составляет 27% всех обращений к врачу [12].

Системное и локальное поражение костной и хрящевой тканей — одно из наиболее тяжелых проявлений ревматических и других заболеваний костно-суставного аппарата.

Остеоартроз — наиболее распространенная форма суставной патологии [13, 14, 15], которая поражает в основном людей пожилого и старческого возраста, имеющих также большое количество сопутствующих патологий [16]. Согласно проведенным эпидемиологическим исследованиям, дистрофические изменения в суставах определяют в 50% случаев у людей в возрасте старше 40 лет, а в возрасте 70 лет это заболевание отмечено у 90% населения [17]. В связи с этим вопросы эффективного и безопасного применения ЛС, влияющих на костную и хрящевую ткани у больных геронтологического профиля приобретают особую актуальность.

Согласно патогенетическому принципу ПР и возникающие при этом осложнения при лечении у гериатрических пациентов принято делить на такие группы:

I. ПР, связанные с фармакологическим действием ЛС. Эти реакции можно отнести к ожидаемым (прогнозируемым).

II. Токсические осложнения вследствие абсолютной или относительной передозировки лекарств. Абсолютная передозировка у лиц старческого возраста наиболее часто обусловлена двумя причинами. Первая: сознательный прием повышенной дозы «чтобы скорее подействовало». Вторая: забывчивость на фоне изменений, вызванных атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга, что влечет повторный прием уже принятой дозы.

На практике чаще отмечается относительная передозировка, связанная с возрастными изменениями фармакокинетики. Другими словами, относительная передозировка — это токсический эффект терапевтической дозы, то есть дозы, которая по абсолютной величине является терапевтической, но становится токсической для стареющего организма.

III. Побочные эффекты, которые непрогнозируемы и зависят от индивидуальных особенностей (например головная боль, нарушения сна и т.д.).

IV. Аллергические реакции немедленного и замедленного типа.

V. Синдром отмены, который развивается после внезапного прекращения приема некоторых ЛС.

VI. Нарушение почечной экскреции. В этой ситуации возможны токсические проявления при применении некоторых ЛС (аминогликозидов, солей лития, сердечных гликозидов, новокаинамида и др.) даже в терапевтических дозах, так как ренальная экскреция с возрастом уменьшается [18, 19].

На сегодня известны фармакологические группы ЛС, применение которых у людей пожилого возраста сопряжено с потенциальным риском развития ПР. Наиболее часто ПР возникают при применении нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВЛС) (27%) [20–23].

<sup>#</sup>Лицам пожилого возраста относят людей в возрасте 61 год–75 лет, старческого — 76–90 лет, к долгожителям — старше 91 года (ВОЗ, 2001).

Многообразие лечебных свойств препаратов указанной выше фармакологической группы вывело их в разряд наиболее часто назначаемых, ведь каждый третий житель планеты использует НПВЛС [12]. Так, по данным российских исследователей, НПВЛС по поводу боли в коленных и тазобедренных суставах permanently принимали 71,3% пациентов [24].

Конечно, назначение НПВЛС при остеоартрозе возможно, а нередко и необходимо [25], однако, следует помнить о том, что они относятся к тем ЛС, которые не следует назначать лицам пожилого и старческого возраста без веских оснований, особенно в течение длительного времени [26], так как длительное применение таких препаратов представляет серьезную клиническую проблему не только с точки зрения выбора оптимального препарата, его дозировки, но и обеспечения безопасности.

Например, при длительном использовании НПВЛС у пациентов с остеоартрозом существует риск развития гиперкалиемии, почечной недостаточности, фатальных желудочных кровотечений и сердечно-сосудистых осложнений [27].

Также известно, что современные НПВЛС могут оказывать разностороннее действие на костную и хрящевую ткани [28]. Если говорить о действии некоторых НПВЛС на метаболизм суставного хряща, то их можно разделить на группы по влиянию на биосинтез глюкозаминогликанов (табл. 1) [17].

Таблица 1

**Влияние некоторых НПВЛС на метаболизм суставного хряща**

Действие НПВЛС на биосинтез глюкозаминогликанов	Представители НПВЛС
Ингибируют	Ацетилсалициловая кислота, индометацин, ибупрофен, фенпрофен, фенилбутазон
Не оказывают влияния	Мелоксикам, пироксикам, диклофенак натрия, сулиндак, целекоксиб
Стимулируют	Беноксапрофен, тиапрофеновая кислота, парацетамол

Поэтому для осуществления рациональной терапии НПВЛС следует помнить о ПР данной группы препаратов и контролировать их [25].

В то же время существует группа ЛС, характерной особенностью которой является высокий профиль безопасности, подтвержденный многими клиническими исследованиями и наблюдениями. Это так называемые болезнь-модифицирующие препараты, систематический прием которых необходим больным с признаками манифестного остеоартроза — хондроитина сульфат и глюкозамин. Они в значительной степени восполняют недостаточную синтезирующую функцию хрящей [25] (табл. 2).

Таблица 2

**Влияние глюкозамина и хондроитина сульфата на опорно-двигательный аппарат**

Глюкозамин	Хондроитина сульфат
Недостаточно информации о влиянии на костную ткань	Нормализует костный обмен
Усиливают анаболические эффекты в хрящевой ткани	
Уменьшают катаболические эффекты в хрящевой ткани	
Обезболивающее действие	
Противовоспалительное действие	
Увеличивает синтез гиалуроновой кислоты, снижает уровень интерлейкина-1 в синовиальной жидкости	Накапливается в синовиальной жидкости и выступает в качестве смазки суставных поверхностей

Так, в опубликованном в журнале «Arthroscopy» (2009) обзоре по изучению клинической эффективности и безопасности препаратов глюкозамина и хондроитина сульфата с позиций доказательной медицины при остеоартрозе коленных суставов акцентируется внимание на доказано высоком профиле безопасности этих хондропротекторов, который сопоставим с таковым у плацебо. Авторы данного обзора считают, что именно на эту положительную характеристику препаратов (на основе глюкозамина и хондроитина сульфата) врач должен в первую очередь обращать внимание пациентов [29].

Еще в одном систематическом обзоре, опубликованном в 2009 г. британскими учеными, рассмотревшем 5 ранее выполненных систематических обзоров, 1 клиническое руководство и 8 рандомизированных клинических исследований продолжительностью, по меньшей мере, 12 мес, было отмечено, что профиль безопасности глюкозамина и хондроитина сульфата был положительным. Учитывая, что в научной литературе продолжает обсуждаться вопрос о влиянии экзогенного глюкозамина на углеводный обмен, была проведена экспертиза дополнительных источников литературы, которая показала, что глюкозамин не имеет какого-либо существенного влияния на обмен глюкозы. Также в этом систематическом обзоре говорится о сомнительности связи между приемом глюкозамина или хондроитина сульфата и острым токсическим поражением печени. Однако отмечена возможность их нежелательного взаимодействия с варфарином [30].

Помимо того, что хондроитина сульфат и глюкозамин обладают высоким профилем безопасности, они имеют еще одно положительное свойство, такое как способность снижать риск развития отрицательных реакций со стороны различных систем и органов человеческого организма, обусловленных НПВЛС при их сочетанном применении. Данное свойство нашло свое подтверждение в работе украинских авторов А.П. Викторова, И.В. Лысенко, С.Х. Тер-Вартаньяна, Ф.С. Леонтьевой «Клиническое обоснование эффективности терапии остеоартроза комбинацией препаратов — нимесулид, глюкозамина гидрохлорид, хондроитина сульфат», опубликованной в 2009 г., в которой говорится о том, что сочетанное применение препарата **Артрон® Комплекс** и нимесулида в комбинированной терапии остеоартроза — позволяет на ½ снизить дозу НПВЛС без потери основных фармакологических свойств, а это, в свою очередь, уменьшает риск возникновения ПР, что особенно важно для пациентов пожилого возраста и больных с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, а также сердечно-сосудистой системы [31].

В заключение хотелось бы еще раз сказать о том, что стареющее население в силу биологических, медицинских, социальных и других причин является одним из ведущих потребителей ЛС. Поэтому одной из важнейших задач современной фармакотерапии хронических заболеваний

и остеоартроза, в частности, у пациентов геронтологического профиля является выбор эффективных и безопасных подходов к индивидуальной рациональной медикаментозной терапии с учетом возрастных особенностей стареющего организма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. **Викторов А.П., Мальцев В.И., Белоусов Ю.Б. (ред.)** (2007) Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору. Киев, МОРИОН, 240 с.
2. **Стефанов О.В., Викторов О.П., Мальцев В.И. та ін.** (2002) Організація системи фармакологічного нагляду в Україні. Київ, Авіцена, 68 с.
3. **Дюкса М.Н.Г. (ред.)** (1995) Исследования по использованию лекарственных средств. Методы и применение. Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия, 45. ВОЗ, Европейское региональное бюро, Копенгаген, Кыргызстан, Бишкек, 219 с.
4. **Герасимов В.Б., Лукьянов С.В., Бабахин А.А., Калинин С.А., Чельцов В.В., Кукес В.Г.** (2005) Побочные эффекты лекарственных средств. Ремедиум, Январь – февраль: 32–37.
5. **Фармацевтический сектор: фармаконадзор за лекарственными препаратами для человека** (2003) Под ред. А.В. Стефанова (пред. редкол.) и др. Авт.-сост.: Н.А. Ляпунов, Л.И. Ковтун, Е.П. Безуглая и др. – Киев, МОРИОН, 216 с.
6. **Shear N.H., Del Rosso J.Q., Phillips E., Sullivan J.R., Wolverton S.E.** (2000) Drug Actions, Interactions, Reactions. Program of the American Academy of Dermatology, Academy, 5.
7. **Leape L.L., Bates D.W., Cullen D.J. et al.** (1995) Systems analysis of adverse drug events. JAMA, 35–43.
8. **Johnston P.E., Bluhm R., Koestner J.A. et al.** (1993) Hospital-based ADR reporting: The Vanderbilt approach., P&T, 18: 847–867.
9. **Астахова А.В., Лепяхин В.К.** (1997) Проблемы безопасности лекарственных средств в России. Фармац. мир, 2: 10–12.
10. **Петров М.Н., Шатнева Г.П.** (1987) Здравоохранение Российской Федерации., 2: 27–29.
11. **Scott D.** (1999) Text book of rheumatology.
12. **Чичасова Н.В.** (2006) Эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике. РМЖ, 14(25): 1790–1793.
13. **Поворознюк В.В.** (2003) Остеоартроз: современные принципы лечения. Здоровье Украины, 11(5): 3–6.
14. **Lawrence R.C., Helmick C.G., Arnett F.C. et al.** (1998) Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. Arthritis Rheum., 41: 778–799.
15. **Felson D.T.** (2006) Osteoarthritis of the knee. N. Engl. J. Med., 354: 841–848.
16. **Вишневський В.А., Литвин Ю.П., Гулай А.М., Гулай А.А.** (2009) Аналіз патології внутрішніх органів у хворих на остеоартроз великих суглобів. Мед. перспективи, 09/Том XIV/3.
17. **Корж Н.А., Дедух Н.В., Зупанца И.А. (ред.)** (2007) Остеоартроз: консервативная терапия. Харьков, Золотые страницы, 424 с.
18. **Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепяхин В.К.** (1998) Клиническая фармакология и фармакотерапия. Москва, Универсум, 530 с.
19. **Змушко Е.И., Белозеров Е.С.** (2001) Медикаментозные осложнения. Санкт-Петербург, Питер, 448 с.
20. **Mamdani M., Rochon P.A., Juurlink D.N. et al.** (2002) Observational study of upper gastrointestinal hemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ, 325: 624.
21. **Pilotto A., Franceschi M., Leonardo G. et al.** (2003) The risk of upper gastrointestinal bleeding in elderly users of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. Angin. Clin. Exp. Res., 15: 494–499.
22. **Pilotto A., Scarcelli C., Niro V. et al.** (2005) Comorbidity and polypharmacy in the elderly. G. Gerontol., 53: 57–62.
23. **Pirmochamed M., James S., Meakin S. et al.** (2004) Adverse drug relations as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. BMJ., 329: 15–19.
24. **Верткин А.П., Наумов А.В.** (2007) Деформирующий остеоартроз: стратегия ведения пациентов при сочетанной патологии. РМЖ, 15 (4): 31–39.
25. **Насонова В.А.** (2009) Остеоартроз – проблема полиморбидности. Consilium Medicum. 11 (2).
26. **Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н.** (2003) Возраст и клинические проявления болезней. Москва, Русский врач, Мед. сестра, 6: 2–6.
27. **Безруков В., Купраш Л.** (2005) Геріатричні аспекти медикаментозної терапії. Вісн. фармакології та фармації, 12: 23–27.
28. **Насонова В.А. и др.** (2003) Рациональная фармакотерапия ревматологических заболеваний. Москва, Литтерра, 507 с.
29. **Vangness C.T., Spiker W., Erickson J.A.** (2009) Review of Evidence-Based Medicine for Glucosamine and Chondroitin Sulfate Use in Knee Osteoarthritis. Arthroscopy, 25 (1): 86–94.
30. **Black C., Clar C., Henderson R., MacEachern C., McNamee P., Quayyum Z. et al.** (2009) The clinical effectiveness of glucosamine and chondroitin supplements in slowing or arresting progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess, 13 (52).
31. **Вікторов О.П., Лисенко І.В., Тер-Вартаньян С.Х., Леонтьева Ф.С.** (2009) Клінічне обґрунтування ефективності терапії остеоартрозу комплексом препаратів – німесулід, глюкозаміну гідрохлорид, хондроїтину сульфат. Фармакологія та лікарська токсикологія, 2 (9): 49–56. □

**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