

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ  
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

**ОСТЕОАРТРОЗ  
В ОБЩЕМЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Методические рекомендации

Москва 2008

**Учреждение-разработчик:**

Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» (МГМСУ) и Междисциплинарная организация специалистов по изучению возрастной инволюции (МОСИВИ).

**Составители:**

Профессор, д.м.н., Вёрткин А.Л., доцент, к.м.н. Шамуилова М.М., к.м.н. Наумов А.В., к.м.н. Плескановская Н.В.

**Рецензент:**

Зав. кафедрой клинической фармакологии ММА им. И.М. Сеченова академик РАМН Кукес В.Г.

**Предназначение:**

для врачей общей пратики, семейных врачей, терапевтов, неврологов, ревматологов и студентов медицинских ВУЗов.

Данный документ является собственностью Департамента Здравоохранения Правительства Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

Москва 2008

## Введение

Инволютивные изменениями органов и систем организма, частые побочные эффекты медикаментозного лечения, наличие конкурирующей и сопутствующей патологии - вот только лишь небольшое перечисление проблем, с которыми практический врач сталкивается ежедневно. А если учесть, что по мере старения увеличивается процент больных с двумя и более основными заболеваниями, то нетрудно представить и междисциплинарное значение данного вопроса.

Проблема "старения" общества диктует необходимость продления активной и качественной жизни человека, что позволит, с одной стороны, обеспечить необходимый социальный уровень, а с другой – снизить, все возрастающие, затраты на содержание и лечение нетрудоспособных пожилых людей.

По мнению экспертов International Association on the Study of Pain, каждый седьмой пациент в возрасте старше 40 лет, обращающийся за плановой амбулаторной помощью, предъявляет жалобы на боли в суставах. Статистика же у лиц пожилого и старческого возраста еще более неутешительна. Так, примерно 50 % пожилых людей испытывают затруднения при ходьбе и подъеме по лестнице, более 15 % страдают явным ограничением подвижности, а после 75 лет эта цифра увеличивается до 30 % (Powered by RiSearch 2000 – 2001). Причиной, без преувеличения можно сказать, этой трагедии является наличие прогрессирующих дегенеративно–дистрофических поражений хрящевой структуры суставов или деформирующий остеоартроз (ОА).

Остеоартроз это самая распространенная форма поражения суставов (Л.И. Алексеева, 1999) и должна позиционироваться, как междисциплинарная проблема. Для этого имеются все необходимые доказательства. Во-первых, это фактор дестабилизации течения разнообразной соматической патологии, во-вторых - попытки, преимущественно от безисходности, самолечения вызывают дополнительные медицинские проблемы и обращения пациентов за помощью в

разные медицинские учреждения, в третьих – высокая частота лекарственных осложнений от неправильного выбора и применения препаратов встречается в практике любой медицинской профессии и в- четвертых – невозможность обеспечения необходимого мониторинга за огромным числом пациентов со стороны специалистов–ревматологов.

Это и побудило авторов систематизировать современные знания об ОА и акцентировать внимание врачей первичного медицинского звена на актуальность данной проблемы.

### **Распространенность ОА**

Известно, что 10-12% населения в России (примерно 15млн. человек) имеют ОА, манифестация которого приходится на возраст 60 лет и старше, а к 80 годам заболевание является обязательным атрибутом «букета» всех болезней человека. ОА является второй по частоте причиной инвалидизации после сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По данным Центра контроля за заболеваемостью в США, ОА представляется более существенным фактором в ограничении активности пожилых людей, чем артериальная гипертензия, ИБС, слепота или сахарный диабет.

По данным Н.В. Чичасовой (2005) почти 40% больных, находящихся на стационарном лечении с заболеванием костно-мышечной системы, страдают ОА. По данным W. Felts и E.Yelin (1989), в США на ревматологических больных приходится 5% всех госпитализаций, 10% всех диагностических и лечебных процедур, а также 9% - визитов врачей. В Канаде экономическая «нагрузка» заболеваний костно–мышечной системы сопоставима с затратами на лечение онкологических больных. Так, в 1994 году общая стоимость медицинского обеспечения ревматологических больных равнялась 61,4 миллиардов канадских долларов, при этом прямые затраты составили 25,6 миллиардов долларов (3,4% годового валового продукта), а непрямые – в 2,4 раза больше.

Общие сведения о заболевании.

Остеоартроз это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, имеющих одинаковые биологические, морфологические и клинические исходы, при которых в патологический процесс вовлекается не только суставной хрящ, но и весь сустав, включая субхондральную кость, связки, капсулу, синовиальную мембрану и периартикулярные мышцы. В патогенезе ОА ведущее место занимают нарушения нормальных процессов деградации и синтеза хондроцитов, внеклеточного матрикса и субхондральной кости. Появились убедительные доказательства генетической предрасположенности к заболеванию, биомеханических и метаболических изменений, локальной воспалительной реакции и т.д. (Felson D.T., Lowrens R.C. et al. Ann. Intern. Med.2000; 133: 635–646.).

Ключевым звеном в развитии ОА становится приобретенный дефицит хрящевой ткани. При расстройстве функции хондроцитов или их гибели происходят репаративная регенерация и пролиферация неполноценных хондроцитов. Новые клетки с чрезвычайно активным метаболизмом продуцируют протеогликаны, коллаген и гиалуроновую кислоту со сниженными агрегационными свойствами. Неполноценные и нестабильные протеогликаны легко покидают матрикс. Синтез и секреция указанных ферментов стимулируются провоспалительным цитокином интерлейкином-1, Стабилизирующее действие, напротив, оказывают факторы роста (инсулиноподобный фактор роста и др.), которые модулируют и катаболический, и анаболический путь метаболизма хондроцитов

Изменение состава основного вещества хряща приводит к разволокнению и расщеплению матрикса, уменьшению его гидрофильности и, как следствие, снижению эластичности и стойкости к нагрузке. Для компенсаторного перераспределения механической нагрузки хрящевая ткань разрастается по краям суставной поверхности и, окостеневающая, превращается в остеофиты.

Уменьшение высоты хряща запускает механизм склерозирования субхондральной кости. Определённую роль в этом процессе играют микропереломы субхондральных трабекул, возникающие при неадекватной

нагрузке на кость и хрящ. При выраженном ОА происходят усиление костеобразования, и субхондральных участках - утолщение костных трабекул, субхондральный склероз, эностоз, образуются кисты с ободком остеосклероза.

О важной роли воспаления в развитии ОА свидетельствуют: наличие гиперплазии и мононуклеарной инфильтрации синовиальной оболочки, неотличимой от таковой при ревматоидном артрите; увеличение экспрессии онкопротеинов и фактора транскрипции NF-κB, регулирующего синтез провоспалительных медиаторов; определенная связь между стойким повышением уровня С-реактивного белка (СРБ) и прогрессированием ОА.

Факторы риска ОА.

Общепринятым ведущим фактором развития ОА является возраст, поэтому выявление факторов риска ОА (табл.1) должно быть обязательным методом при осмотре любого пожилого человека.

Таблица 1 Факторы риска ОА

❖ Генетические	❖ Не генетические
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Женский пол</li> <li>▪ Мутация гена коллагена II (COL2A1),</li> <li>▪ Наследственные нарушения коллагена II (синдром Стиклера)</li> <li>▪ Наследственная патология костей и суставов (дисплазия головки бедренной кости, гипермобильный синдром),</li> <li>▪ Этническая принадлежность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Возраст старше 45 лет</li> <li>▪ Избыточная масса тела (индекс массы тела &gt; 30 кг/м<sup>2</sup>)</li> <li>▪ Постменопауза</li> <li>▪ Дефицит витамина D</li> <li>▪ Заболевания суставов (артриты)</li> <li>▪ Хирургические вмешательства</li> <li>▪ Профессиональные нагрузки (например, работа стоя)</li> <li>▪ Чрезмерные занятия спортом</li> <li>▪ Травмы суставов</li> <li>▪ Сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперурикемия</li> </ul>

## **Классификация ОА**

Различают первичный и вторичный ОА. Первичный (идиопатический) ОА развивается в периферических суставах, наиболее часто в дистальных и проксимальных межфаланговых суставах кистей (с образованием узелков Гебердена и Бушара), 1-м запястнопястном, 1-м плюснефаланговом, тазобедренном и коленном суставах, межпозвоночных дисках и суставах позвоночника, особенно шейного и поясничного отделов. В зависимости от распространенности процесса выделяют 2 формы первичного ОА:

- **локальная** форма характеризуется поражением одного или двух суставов (ОА суставов кистей, стоп, коленного, тазобедренного суставов, ОА позвоночника);
- **генерализованная** форма характеризуется поражением 3-х и более суставов или группы суставов (проксимальные межфаланговые суставы оценивают как одну группу, а дистальные межфаланговые суставы - как другую).

Вторичный ОА развивается в результате травмы, врожденной дисплазии опорно-двигательного аппарата, эндокринных заболеваний (акромегалия, гиперпаратиреоз), метаболических нарушений (охроноз, гемохроматоз, подагра) и других заболеваний костей и суставов (ревматоидный артрит, инфекционные артриты, асептические некрозы костей).

Течение ОА у различных больных весьма вариабельно. Хотя рентгенологические изменения, как правило, прогрессируют, в некоторых случаях состояние больных остается стабильным в течение многих лет. Вместе с тем в подавляющем большинстве случаев только адекватная патогенетическая терапия способствует стабилизации артрозного процесса и предотвращению дальнейшего прогрессирования заболевания.

## Клинические проявления ОА

*Главными клиническими проявлениями ОА является боль в пораженных суставах, их деформация и тугоподвижность.*

### Типы болей при остеоартрозе

1. **«Механический»** тип характеризуется возникновением боли под влиянием дневной физической нагрузки и стиханием за период ночного отдыха, что связано со снижением амортизационных способностей хряща и костных подхрящевых структур. Это самый частый тип болей при ОА.

2. **Непрерывные тупые ночные боли** чаще в первой половине ночи связаны с венозным стазом в субхондральной спонгиозной части кости и повышением внутрикостного давления.

3. **«Стартовые боли»** кратковременные (15-20 мин), возникают после периодов покоя и проходят на фоне двигательной активности. «Стартовые боли» обусловлены трением суставных поверхностей, на которых оседает детрит - фрагменты хрящевой и костной деструкции. При первых движениях в суставе детрит выталкивается в завороты суставной сумки («суставная мышь»).

4. **Постоянные боли** обусловлены рефлекторным спазмом близлежащих мышц, а также развитием реактивного синовита.

При наличии синовита, помимо боли в суставе, характерны утренняя скованность, припухлость сустава, локальное повышение кожной температуры. По мере прогрессирования заболевания рецидивы синовита учащаются. Постепенно развиваются деформация и тугоподвижность суставов за счет развития фиброзно-склеротических и гипотрофических изменений параартикулярных тканей. На ранней стадии ОА нарушения функции сустава обусловлены болевым синдромом и рефлекторным спазмом мышц. При прогрессировании заболевания на снижение объема движений влияют сухожильно-мышечные контрактуры, остеофиты и нарушение конгруэнтности суставных поверхностей.

Наиболее значимыми и инвалидизирующими формами ОА являются коксартроз и гонартроз (табл. 2).



**Коксартроз** - наиболее частая и тяжелая форма ОА, которая обычно заканчивается прогрессирующим нарушением функции сустава вплоть до полной ее потери. Основными симптомами коксартроза являются боли механического характера в области тазобедренного сустава, часто сопровождающиеся прихрамыванием.

**Гонартроз** - вторая по частоте локализация деформирующего ОА. Основным симптомом является боль механического типа, возникающая при ходьбе и особенно при спуске или подъеме по лестнице. Боли локализуются в передней или внутренней частях сустава и могут иррадиировать в голень.

Среди других локализаций ОА выделяются дистальные межфаланговые суставы кисти (*узелки Гебердена*). Плотные, величиной с горошину, иногда болезненные при пальпации, обычно множественные узелки встречаются чаще у женщин в период менопаузы на пальцах кистей. Они обусловлены костными краевыми остеофитами. У 50% больных с геберденовскими узелками отмечается аналогичное поражение проксимальных межфаланговых суставов - *узелки Бушара*. Они располагаются по боковой поверхности сустава, отчего палец приобретает веретенообразную форму.

**Полиостеоартроз** - частый вариант ОА с множественным поражением периферических и межпозвонковых суставов. Полиостеоартроз может быть первичным и вторичным. Вторичный полиостеоартроз возникает у больных, имеющих метаболические полиартриты - подагру, пирофосфатную артропатию, охроноз.

Наиболее значимым в диагностике ОА является рентгенологическое исследование опорно-двигательного аппарата. При этом выделяют обязательные изменения - *сужение R- суставной щели; остеофиты и субхондральный остеосклероз* и необязательные - *околосуставной краевой дефект костной ткани; субхондральные кисты; внутрисуставные обызвествленные хондромы*, а также стадию заболевания (табл. 3).

Наряду с рентгенологическими методами диагностики в последние годы все большее значение приобретает артроскопия, которая позволяет детально

изучить поверхностную морфологию хряща и уточнить диагноз с помощью проведения прицельной биопсии.

Таблица 2 Диагностические критерии ОА

<i>Коксартроз</i>	<i>Гонартроз</i>	<b>ОА суставов кисти</b>
<p>наличие боли в тазобедренном суставе и двух признаков из следующих трех:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ СОЭ &lt; 20 мм/ч;</li> <li>➤ Рентгенологически выявляемые остеофиты головки бедренной кости или вертлужной впадины;</li> <li>➤ Рентгенологически выявляемое сужение суставной щели (в верхнем, аксиальном и/или медиальном отделе).</li> </ul>	<p>1. Ограничение и (или) болезненность при пассивном сгибании коленного сустава (сгибание в норме не менее 135°, разгибание - 0°)</p> <p>2. Сужение щели бедренно – большеберцового или бедренно – надколенникового суставов</p> <p>3. Остеофиты и/или субхондральный склероз, субхондральные кисты</p> <p>Диагноз устанавливается при наличии всех трех признаков и исключения следующих заболеваний: ишемический некроз кости, костная болезнь Педжета, хондрокальциноз (пирофосфатная артропатия), гемохроматоз, охроноз, гемофилия, артриты, инфекции сустава</p>	<p>Боль, ломота или скованность в кисти и 3 или 4 следующих признака:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Увеличение (твердое по плотности) объема двух или большего числа суставов (из 10 принимающихся во внимание)</li> <li>➤ Увеличение (твердое по плотности) объема двух или большего числа дистальных межфаланговых суставов</li> <li>➤ Припухлость менее трех пястнофаланговых суставов</li> <li>➤ Деформация как минимум одного из 10 принимающихся во внимание суставов</li> </ul> <p>Принимаются во внимание II и III дистальные межфаланговые суставы, II и III проксимальные межфаланговые суставы и I пястнофаланговые суставы обеих кистей.</p>

	(в том числе туберкулез), сустав Шарко (нейроартропатия), пигментный виллезонодулярный синовит, хондроматоз.	
--	---	--

**Магнитно-резонансная томография (МРТ)** является одним из самых современных методов исследования хрящевой ткани, благодаря хорошему контрастированию мягких тканей, свободному выбору плоскости изображения, трехмерному характеру получаемой информации, отсутствием лучевой нагрузки и артефактов от костных структур, воздуха. МРТ обеспечивает контрастность в изображении хрящевого слоя, позволяет идентифицировать поверхностные изменения различных размеров и отклонения в обмене веществ.

Таблица 3 Рентгенологические стадии ОА (J.Kellgren, J.Lawrence, 1957):

<b>Стадия ОА</b>	<b>Выраженность рентгенологических признаков</b>	<b>Характеристика</b>
0 стадия	Рентгенологических изменений нет	-
1 стадия	Сомнительные изменения	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Сужения суставной щели нет или небольшое сужение</li> <li>➤ Формирование остеофитов в виде заострений на краях суставных поверхностей</li> </ul>
2 стадия	Минимальные изменения	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Небольшое сужение суставной щели</li> <li>➤ Маленькие остеофиты на краях суставных поверхностей</li> </ul>
3 стадия	Умеренные отчетливые изменения	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Умеренное сужение суставной щели</li> <li>➤ Множественные, умеренно выраженные остеофиты</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Незначительный субхондральный остеосклероз</li> <li>➤ Небольшие деформации краев суставов и суставных поверхностей</li> </ul>
4 стадия	Выраженные изменения	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Резко выраженное сужение суставной щели</li> <li>➤ Множественные крупные остеофиты на краях суставных поверхностей</li> <li>➤ Выраженный субхондральный остеосклероз</li> <li>➤ В разной степени выраженности деформации эпифизов костей, образующих сустав</li> </ul>

В практической деятельности для некоторой объективизации уровня болевого синдрома и степени функциональной недостаточности используется шкала WOMAC (приложение №1). Особенно актуально проведение тестирования пациентов по данной шкале в качестве мониторинга терапии. Суммарный балл вопросов с пометкой PAIN отражает интенсивность болевого синдрома: 125 – 300 – невысокий уровень боли; 301 – 400 – интенсивный болевой синдром. Суммарный балл вопросов с пометкой PFTN отражает степень функциональной недостаточности.

«Неизбежные» спутники старения.

Данное определение предложено Национальной академией наук США (*Manton KG, et al. Chronic disability trends in elderly United States populations 1982-1994, 1997.*) и включает в себя: деменцию, ОА и остеопороз.

Сочетание остеоартроза и остеопороза у одного пациента долгое время вызывало сомнение. Во-первых, у больных ОА, по сравнению с больными остеопорозом имеется ряд антропометрических различий, а именно существенное увеличение индекса массы тела, подкожно-жировой клетчатки и

мышечной силы. Во-вторых, у женщин с рентгенологическими признаками ОА коленных, тазобедренных суставов и мелких суставов кистей отмечается увеличение минеральной плотности кости (МПК) позвоночника и проксимального отдела бедренной кости по данным костной денситометрии (Boonen S., Aerssens J., Mbuyi-Muamba J.M., Dequeker J., 1996).

В то же время результаты эпидемиологических исследований подтверждают достаточно частую встречаемость данного сочетания, ухудшающего не только качество, но и продолжительность жизни пациента. Эти два заболевания имеют целый ряд предрасполагающих факторов. Среди них: женский пол, пожилой возраст, генетическая предрасположенность (семейная агрегация, гена коллагена типа I и др.), дефицит эстрогенов и витамина D и др.

В недавних популяционных исследованиях было показано, что у больных ОА (и даже у их кровных родственников) наблюдается снижение риска переломов костей скелета (ОР -0.33-0.64), особенно шейки бедра. В то же время результаты проспективных исследований свидетельствуют о том, что у больных с ОА, несмотря на увеличение МПК, не наблюдается снижение риска непозвоночных переломов, по сравнению с больными, не страдающими этим заболеванием. Более того, у больных с коксартрозом наблюдается 2-х кратное увеличение риска переломов бедренной кости. Эти данные свидетельствуют о необходимости проведения мероприятий по профилактике остеопоротических переломов костей скелета, не только у больных ОА со сниженной, но и "нормальной" и даже "повышенной" МПК.

У больных ОА, как и при ревматоидном артрите обнаружено развитие периартикулярного остеопороза костей, прилегающих к пораженному суставу. Полагают, что склонность к остеопоротическим переломам у больных остеоартритом, несмотря на отсутствие выраженного снижения МПК, связана с нарушением "качества" костной ткани и нарушением мышечной массы, создающие предпосылки для случайных потерь равновесия (Е.Л. Насонов, 2000)

***ОА и остеопороз часто сочетаются, потому необходим скрининг этих заболеваний у пациентов с факторами риска, особенно в пожилом возрасте.***

ОА в общесоматической практике.

В исследованиях Monson (1976), показано, что практически все пациенты с деформирующим ОА имеют более одной соматической патологии, что и обуславливает по данным Carman (1989) и Serhan (1995) меньшую продолжительность их жизни, в среднем на 8-10 лет. Иллюстрацией может служить пациентка А., 83 лет, инвалид 1 группы, находившейся в течение 3-х лет под наблюдением в нашей клинике с сочетанием болезней: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз с тяжелой бивентрикулярной сердечной недостаточностью и ХОБЛ с хроническим обструктивным бронхитом. Наряду с этим имелось тяжелое и длительное (более 30 лет) поражение коленных и тазобедренных суставов, сопровождающееся постоянным и выраженным болевым синдромом, практически без эффекта от проводимой терапии НПВП. Последняя госпитализации была обусловлена повторным инфарктом миокарда, приведшим к летальному исходу, что было подтверждено на аутопсии. При морфологическом исследовании суставных поверхностей коленного сустава выявлено практически полное отсутствие хрящевой ткани, микротрещины и кровоизлияния в структуре кости, прилежащей к суставам (рис.1-2).



Рис. 1 Отсутствие хрящевой ткани на суставной поверхности бедренной кости

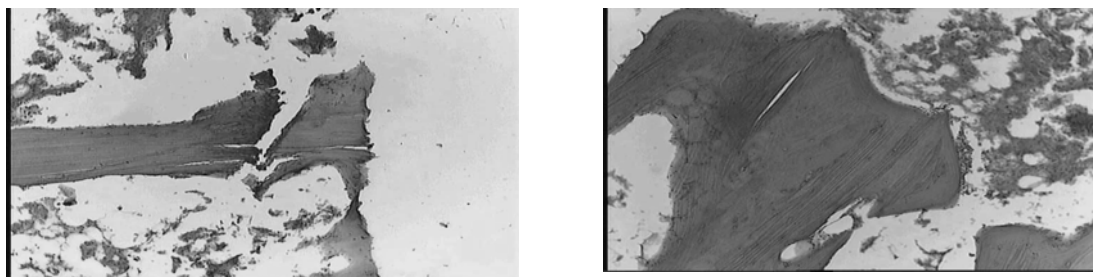


Рис. 2 Кровоизлияния в костной ткани в связи с хронической травмой

Нами в терапевтической клинике проведен скрининг больных для выявления деформирующего ОА коленного сустава у 1200 пациентов с различными соматическими заболеваниями (326 мужчин, средний возраст которых составил  $62,4 \pm 7,3$  года, и 874 женщины, средний возраст которых -  $63,6 \pm 8,7$  года). У всех пациентов было проведено выявление клинических симптомов ОА, анализ клинической картины по шкале WOMAC, рентгенологическое исследование коленного или тазобедренного сустава, анализировались лечебные и профилактические мероприятия, направленных на лечение болевых синдромов, связанных с данной патологией. До проведения скрининга, лишь у 14,7% мужчин и 9,6% женщин ранее был диагностирован деформирующий ОА (коксоартроз или гоноартроз). Жалобы на боли в одном из крупных суставов (тазобедренном или коленном) были у 901 (75,1%) пациента (табл.4), в том числе 63,1% - отмечали утреннюю скованность, длящуюся не более 1 часа, а 54,3% - ограничение подвижности и боль при ходьбе. Узелки Гебердена – Бушара были обнаружены у 16,9% пациентов. Суммарный бал болевого синдрома и функциональной недостаточности по шкале WOMAC составили  $356,4 \pm 46,4$  и  $948,8 \pm 39,7$ , соответственно. Постоянно вынужденно принимают НПВП 71,3% больных (рис. 3)

Таблица 4. Клиническая характеристика больных

Показатели	Мужчины	Женщины
n =	326 (27,2%)	874 (72,8%)
Средний возраст	62,4±7,3	63,6 ±8,7
Имеют болевой синдром в коленном или тазобедренном суставе	217 (66,6%)	684 (78,3%)
Ограничение подвижности, боль при ходьбе	164 (50,3%)	487 (55,7%)
Узелки Гебердена – Бушара	76 (23,3%)	127 (14,5%)
Рентгенологические изменения	178 (54,6%)	532 (60,8%)
Ранее диагностированный ОА	48 (14,7%)	84 (9,6%)

Препараты, содержащие компоненты хрящевой ткани (терафлекс, артра, структум) принимали лишь 54 (4,5%) пациентов. При рентгенологическом исследовании диагноз ОА был установлен у 710 (59,2%) пациентов, причем у женщин несколько чаще, чем у мужчин.

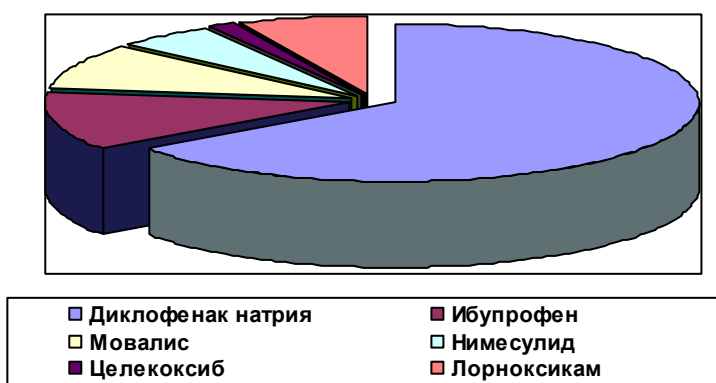


Рис. 3 Структура НПВП, принимаемых пациентами с болями в коленных и тазобедренных суставах

*Более двух трети больных с хроническими соматическими заболеваниями имеют болевой синдром в коленном или тазобедренном суставе, при этом практически 60% пациентов имеют рентгенологические признаки ОА. Оценка по шкале WOMAC демонстрирует наличие, как*



*выраженного болевого синдрома, так и значительную степень функциональных ограничений у данных пациентов, при этом более 71% пациентов получают терапию лишь НПВП.*

### **Стратегия ведения пациентов с ОА**

Стратегическими задачами ведения пациентов с ОА являются: замедление прогрессирования заболевания, предотвращение развития деформаций и инвалидности, уменьшение боли, подавление воспаления, снижение риска обострений и поражения новых суставов и улучшение качества жизни.

Тактика медикаментозного лечения зависит от факторов риска (возраст, ожирение, физическая активность и др.), сопутствующих заболеваний, интенсивности боли и степени функциональной недостаточности, наличия воспаления и рентгенологической стадии ОА. При этом большое значение имеют и образовательные школы, посетители которых узнают, что при ОА нижних конечностей рекомендуется исключить бег прыжки и приседания, которые ухудшают состояние суставов и усиливают боли. Необходимо избегать поднятия и переноса тяжелых предметов, а также фиксированных поз, уменьшающих приток крови к больным суставам, пациенту с ОА суставов нижних конечностей рекомендуется сидеть на высоком стуле. Важной информацией является также необходимость ношения обуви на низком широком каблуке с мягкой эластичной подошвой, что позволяет гасить удар, который распространяется по конечности во время соприкосновений пятки с землей и во время которого травмируется хрящ. Женщинам необходимо отказаться от обуви на высоком каблуке, показаны физические упражнения, направленные на уменьшение боли, повышение объема движений в пораженном суставе и его прочности, нормализацию походки. Эти упражнения следует выполнять в положении лежа или сидя, при максимальном снижении нагрузки весом на суставы. Упражнения не надо делать через боль, поэтому к ним лучше приступить после приема симптоматических средств.

Интенсивность и частота повторений обязательно должны определяться состоянием болевого синдрома. Возрастных ограничений для ЛФК нет.

Пациентам с ОА коленных суставов рекомендуют также ношение наколенника, который фиксирует сустав, уменьшает его нестабильность и, следовательно, прогрессирование процесса. Можно также фиксировать коленную чашечку с помощью бинтования эластичным бинтом. При этом фиксацию надо производить, сдвигая ее в медиальном направлении. Поскольку ОА коленных суставов часто сопровождается плоскостопием, больным показано ношение супинаторов. Помагает и использование трости при ОА суставов нижних конечностей, что позволяет снизить нагрузку по вертикальной оси на суставы, а значит, уменьшить выраженность болевого синдрома и темпы прогрессирования заболевания.

Ожирение является одним из существенных факторов риска остеоартроза коленных суставов. Поэтому коррекция веса приводит к уменьшению риска остеоартроза коленных суставов.

### **Антиартрозные препараты**

В настоящее время принята классификация антиартрозных препаратов, которые подразделяют на три группы: симптоматические препараты быстрого и замедленного действия (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis – SYSADOA) и лекарственные средства, модифицирующие структуру хряща.

До недавнего времени методы лекарственной терапии ОА ограничивались применением препаратов первой группы, в частности НПВП, обладающих высокой частотой известных побочных явлений. Более того, для некоторых НПВП характерным является негативное воздействие на хрящ в виде блокады синтеза протеогликанов, и как следствие, прогрессирование болезни. Показано, что в наибольшей степени отрицательно на хрящ при ОА влияют производные индол/инденуксусной кислоты (индометацин), хотя и производные пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен и др.) также на ~30% ускоряют рентгенологическое прогрессирование ОА. Все неселективные

НПВП снижают синтез ГАГ, необходимых для регенерации хряща (рис. 4-5). Однако, для ряда неселективных НПВП (например, лорноксикам) доказано отсутствие супрессивного влияния на синтез глюкозаминогликанов.

Известно, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам, целебрекс) лучше переносятся пожилыми пациентами с ОА вследствие реального уменьшения частоты побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, почек, печени.

Кроме того, эти препараты не влияют на синтез ГАГ, подавляя ЦОГ-2, они способны положительно влиять на ремоделирование костной ткани, так как активация остеокластов происходит при активном участии именно ЦОГ-2.

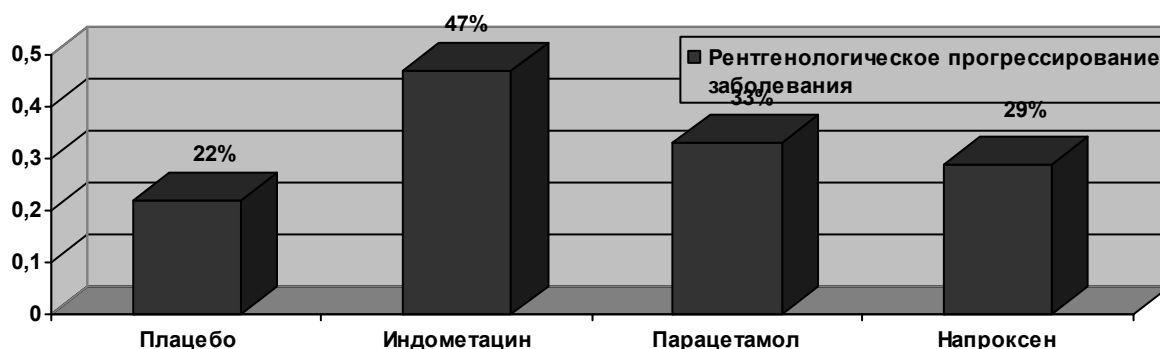


Рис. 4 Отрицательное действие некоторых НПВП на течение ОА (Haskinsson E.C. et.al. J. Rheum., 1995,.; Rashad S. et.al. Lancet, 1989.).

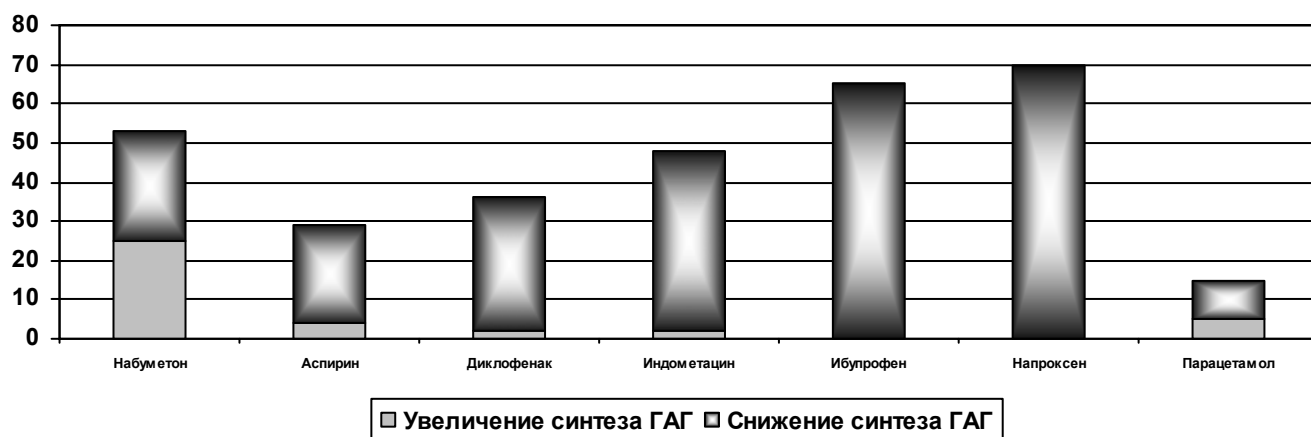


Рис. 5 Влияние на синтез ГАГ различных НПВП (Rashad S., Revell P., Hemingway A. et.al. Lancet, 1989)

Определенное место в терапии остеоартроза занимают так называемые биологически активные добавки. Если структурно – модифицирующая эффективность некоторых известных БАД, с заявленным содержанием компонентов хряща пока вызывают сомнения, то другие, с противовоспалительной и обезболивающей активностью могут быть весьма полезными в комплексной терапии, в первую очередь, за счет снижения потребности в НПВП, т.е. повышению безопасности проводимой терапии.

Одним из немногих эффективных БАД, с доказанной, в ряде клинических наблюдений, эффективностью является препарата Артро – Актив (производство ОАО "ДИОД"). Этот препарат содержит: масляный экстракт семян сосны кедровой сибирской *Pinus sibirica* Du Tour и корней куркумы *Curcuma longa* L. – 267,0 мг; Босвеллия серрата *Boswellia serrata* (ладанного дерева) – 30,0 мг; натуральное эфирное масло лимонное - 3,0 мг. Производителем заявлена противовоспалительная, обезболивающая активность препарата, а также активизация кровообращения в области суставов; улучшение подвижности и функции пораженных суставов.

В исследовании Б.А. Поляева и С.А. Парастаева (2006), в котором сравнивались две группы по 20 больных с гонартрозом, одна из которых получала капсулы Артро – актив продемонстрировано, что по обезволивающей активности «Артро-актив» практически не уступает Вольтарену, а по выраженности противовоспалительного эффекта даже несколько превосходит его. Сделано заключение, что первое из указанных средств можно использовать в качестве монотерапии у больных остеоартрозом.

В нашем исследовании у 60 пациентов с гонартрозом, разделенных на две одинаковые по численности группы мы сравнили безопасность комплексной терапии Артро – активом и НПВП в сравнении лишь со стандартным назначением НПВП.

За период наблюдения (6 недель) назначение препарата Артро – актив привело к снижению потребности в приеме НПВП (у 73,3% пациентов в

сравнении с 23,3% в группе без Артро-актива) и стартовых доз НПВП (на  $9,4 \pm 18,6$  мг в среднем, тогда как в группе сравнения стартовая доза увеличилась на  $3,3 \pm 20,4$  мг). При этом в группе пациентов, которым были назначены лишь НПВП, к концу 6 недели терапии эрозивные поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны отмечались более чем в три раза чаще, по сравнению с группой, принимавших Артро – актив.

Также в ходе исследования мы отметили достоверно большее и более быстрое нивелирование болевого синдрома и функциональной недостаточности у пациентов с комплексной терапией, включающей Артро – актив, по сравнению с пациентами, которые принимали только НПВП, ( $129$  против  $70,3$ ,  $p < 0,05$ ) и ( $422,9$  против  $215,6$  в группе получавших только НПВП,  $p < 0,05$ ), соответственно.

Таким образом, можно рекомендовать (уровень доказательности D) включение в комплексную терапию пациентов с гонартрозом БАД с противовоспалительной и обезболивающей активностью, например Артро – актив, что позволит повысить безопасность терапии НПВП, добиться более быстрого и полного обезболивающего и противовоспалительного эффекта.

Последние годы важное место в терапии остеоартроза занимают, так называемые симптоматические препараты медленного действия, с возможной структурно – модифицирующей активностью. К ним относятся: глюкозамин и хондроитин сульфат, диацериин (ингибитор интерлейкина - 1), препараты гиалуроновой кислоты для внутрисуставных инъекций, экстракты авокадо, сои, из морских рыб и хрящевой ткани и мозга телят.

К сожалению, сегодня, нет строгих доказательств структурного действия на хрящ данных веществ, поэтому наиболее принято их классифицировать как симптоматические препараты медленного действия (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis – SYSADOA: 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). Тем не менее, в отношении ряда лекарственных средств

SYSADOA накоплена достаточная доказательная база, позволяющая рекомендовать их в комплексной терапии остеоартроза (табл.5).

Таблица 5. Доказательная база симптоматических препаратов медленного действия (EULAR, 2003)

Препарат	Количество исследований (принятых к анализу в данном обзоре)	Количество исследований с позитивным эффектом перед плацебо	Уровень доказательности в отношении модификации симптомов
Глюкозамин	8	6	IA
Хондроитин	5	5	IA
Диацериин	1	1	IB
Экстракт из авокадо и сои	3	3	IB
Экстракт из морских организмов	2	2	Не указывается

Суммируя результаты клинических исследований для препаратов данной группы (EULAR, 2003) характерным являются противовоспалительный эффект сравнимый с НПВП и позволяющий снизить их дозу, возможность сочетания с парацетамолом и НПВП; длительное последствие, отсутствие побочных эффектов. При этом они способствуют замедлению по данным рентгенологических исследований прогрессирования. В то же время эти свойства только для ОА коленных, а не тазобедренных суставов.

**Глюкозамин (ГА)** является моноаминосахаридом, в организме он синтезируется из глюкозы посредством гексозаминного биосинтетического пути, имеет эмпирическую формулу  $C_6H_{13}NO_5$  и молекулярный вес 179,17. Глюкозамин выпускается в виде нескольких солей, распространение в качестве ЛС получили глюкозамина сульфат (ГС) и глюкозамина гидрохлорид. Химическое название: 2 - амино - 2 - дезокси - бета - D – глюкопираноза. Фармакологическое действие: хондростимулирующее, регенерирующее, противовоспалительное. Препарат восполняет эндогенный дефицит глюкозамина, стимулирует синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты синовиальной жидкости; увеличивает проницаемость суставной капсулы,

восстанавливает ферментативные процессы в клетках синовиальной мембраны и суставного хряща. Способствует фиксации серы в процессе синтеза хондроитинсерной кислоты, облегчает нормальное отложение  $Ca^{2+}$  в костной ткани, тормозит развитие дегенеративных процессов в суставах, восстанавливает их функцию, уменьшая суставные боли.

Глюкозамин стимулирует производство гиалуроновой кислоты, является универсальным предшественником и строительным блоком всех необходимых суставных смазок и тканей амортизаторов, которые известны как глюкозаминогликаны, включающие гиалуроновую кислоту и хондроитин сульфат, и образующиеся из них протеоглики. В многостороннем комплексном механизме действия препарата противовоспалительный компонент демонстрируется возможностью его молекулярных механизмов в виде ингибирования фактора активации провоспалительных генов – NF- $\kappa$ B.

Биодоступность ГС после перорального приема составляет 26%, а после внутримышечного введения близка к 95%. В экспериментах на крысах было показано, что эффект «первого прохождения» не наблюдался только при интраперитонеальном введении ГА, по-видимому, разрушение ГА начинается еще в тонком кишечнике. Системно доступный ГС распределяется по многим органам и тканям и поступает в хрящ. При его распределении в тканях наибольшие концентрации обнаруживаются в печени, почках и суставном хряще. Около 30% принятой дозы длительно персистируют в костной и мышечной ткани.

Глюкозамин не связывается с белками крови, а, следовательно, не вытесняет из такой связи другие ЛС и лишен многих отрицательных фармакокинетических взаимодействий. Период полувыведения радиоактивно меченого глюкозамина составляет около 70 ч после перорального приема и около 60 ч после внутримышечного введения. Как ГС, так и глюкозамина гидрохлорид диссоциируют в желудке, и свободный глюкозамин поступает в тонкий кишечник, где всасывается до 90% вещества.

Глюкозамин безопасен при приеме в очень высоких дозах и не влияет на уровень гликозилированного гемоглобина в исследовании у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Безопасность глюкозамина подтверждается данными клинических исследований. Анализ числа побочных эффектов возможен в 37 публикациях. В этих исследованиях приняло участие 3173 больных, которые принимали глюкозамин от 21 до 1095 дней, и не было выявлено ни одного серьезного или угрожающего жизни побочного эффекта. В большинстве клинических исследований частота побочных эффектов при приеме ГА не превышала таковую при приеме плацебо. В 13 из 18 РКИ, сравнивавших глюкозамин с плацебо, побочные эффекты отмечали реже в группе глюкозамина. В среднем отношение числа побочных эффектов в группах, получавших глюкозамин и плацебо составило 0,76 [95% доверительный интервал (ДИ) от 0,61 до 0,92]. Аналогичные данные получены в результате мета-анализа, где относительный риск (ОР) побочных эффектов при сравнении ГС и плацебо составил 0,8.

Кокрановский систематический обзор (Towheed T.E., Anastassiades T.P., Shea B., et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd) был ограничен исследованиями, выполненными до ноября 1999 г., и с того времени не обновлялся. Было идентифицировано 16 РКИ, 13 из которых были плацебо-контролируемые (2029 больных, 992 принимали глюкозамин, средняя продолжительность приема 6,25 нед). Глюкозамин превосходил плацебо в 12 исследованиях, был эквивалентен НПВП в 2 и превосходил НПВП в 2 работах при оценке влияния на боли и функции суставов. Профиль безопасности глюкозамина оценен как «отличный», частота прекращения приема из-за побочных эффектов составила 1,4%, из 992 больных, принимавших глюкозамин, только 61 отметили те или иные побочные явления.

Авторы сделали вывод о том, что глюкозамин эффективен и безопасен в лечении ОА, но к тому времени не было данных по длительному приему. Большинство (75%) включенных в анализ РКИ использовали оригинальный



препарат ГС производства Rottapharm и не ясно, эквивалентны ли ему другие аналогичные препараты.

Обзор McAlindon T.E., LaValley M.P., Gulin J.P., et al. (Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis. A systematic quality assessment and meta analysis. JAMA 2000;283(11):1469—75.) был опубликован в 2000 г. и включал, наряду с исследованиями глюкозамина, исследования хондроитина при ОА. Авторы придерживались четко определенных критериев включения исследований в анализ, всего было проанализировано 15 РКИ, 6 из которых исследовали глюкозамин (911 больных). Авторы заключили, что глюкозамин обладает умеренной эффективностью при кратковременном приеме в отношении боли и функции суставов при ОА. Качество исследований глюкозамина было умеренным, но несколько выше, чем исследований хондроитина. Результаты исследований были достаточно однородными. Для глюкозамина, в отличие от хондроитина, не наблюдалось выраженной зависимости величины эффекта терапии от размера выборки.

Более поздний систематический обзор и мета-анализ исследований глюкозамина Richy F., Bruyere O., Ethgen O., et al. (Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. Arch Intern Med 2003; 163:1514—22.) также включал исследования хондроитина. Обзор следовал четко описанной строгой методологии отбора исследований в анализ. Всего было включено 15 РКИ (7 глюкозамина и 8 хондроитина) с продолжительностью терапии не менее 4 нед. В анализ включены и два исследования структурно-модифицирующей активности ГС. Глюкозамин оказался эффективным для уменьшения боли, улучшения функции и предотвращения сужения суставной щели. ЧПП составил 4,9. Побочные эффекты были редки и не различались между группами плацебо и глюкозамина.

Для практической деятельности важны результаты длительного РКИ, исследовавшее структурно - модифицирующую активность глюкозамина сульфата (ГС). 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(9252):251—6.) у больных с гонартрозом назначили ежедневно в течение 3 лет ГС в дозе 1500 мг/сут или плацебо (212 больных, из них 106 получали ГС, закончили исследование 86 больных в группе ГС и 71 в группе плацебо). Основным исходом являлась ширина суставной щели, измеренная на стандартизованных планарных рентгенограммах с отягощением (в положении стоя). Позиционирование осуществлялось с помощью флуороскопии и карты стопы. Для оценки симптомов ОА использовался индекс WOMAC.

Через 3 года в группе плацебо отмечено сужение суставной щели в среднем на 0,31 мм (95% ДИ от -0,57 до -0,04), а в группе ГС сужения не отмечено, изменение составило +0,07 мм (95% ДИ от -0,17 до 0,32). При анализе в зависимости от назначенного лечения сохранялась статистическая значимость разницы между группами в отношении сужения суставной щели, межгрупповое различие 0,24 мм (95% ДИ от 0,01 до 0,48),  $p=0,043$ . Статистически значимое улучшение по индексу WOMAC было отмечено в группе, получавшей ГС, в группе плацебо отмечено усиление симптомов. Разницы в частоте побочных эффектов между группами плацебо и ГС не было выявлено.

В целом по результатам ряда исследований, фармакоэкономический анализ показал, что использование ГС может приводить к экономии средств за счет более высокой эффективности и меньшего числа побочных эффектов (экономия на каждого пациента составляет €11 при продолжительности терапии 90 дней и €110 при сроке лечения 150 дней). Противопоказания: Гиперчувствительность, фенилкетонурия, беременность, период лактации. Побочные эффекты: Гастралгия, метеоризм, запоры или диарея, аллергические реакции. Взаимодействие: Увеличивает абсорбцию тетрациклинов, уменьшает - полусинтетических пенициллинов, хлорамфеникола. Совместим с НПВП, ГКС.

Название «**хондроитина сульфат**» (ХС) принято для обозначения группы структурно схожих полисахаридов, как правило, состоящих из

сульфатированных и несulfатированных остатков глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина; обеспечивает структурные и функциональные свойства суставного хряща.

Механизм действия ХС не ясен, предполагается, что он вероятнее всего связан не с биологическими, а с физико-химическими свойствами ЛС. В исследованиях *in vitro* ХС захватывался хондроцитами и включался в состав матрикса. В культурах хондроцитов ХС был способен предотвращать разрушительное действие интерлейкина-1 на хрящ. ХС являясь высокомолекулярным мукополисахаридом, замедляет резорбцию костной ткани и снижает потерю  $\text{Ca}^{2+}$ . Улучшает фосфорно-кальциевый обмен в хрящевой ткани, ускоряет процессы ее восстановления, тормозит процессы дегенерации хрящевой и соединительной ткани. Подавляет активность ферментов, вызывающих поражение хрящевой ткани, стимулирует синтез гликозаминогликанов, способствует регенерации суставной сумки и хрящевых поверхностей суставов, увеличивает продукцию внутрисуставной жидкости. Уменьшает болезненность и увеличивает подвижность пораженных суставов. Обладая структурной схожестью с гепарином, потенциально может препятствовать образованию фибриновых тромбов в синовиальном и субхондральном микроциркуляторном русле.

При однократном приеме внутрь среднетерапевтической дозы ТСтах в плазме - 3-4 ч, в синовиальной жидкости - 4-5 ч. В ряде руководств биодоступность ХС указывается равной 13%. Однако, истинная биодоступность ХС неизвестна. В исследовании Baici A., Hörler D., Moser B., et al. (*Analysis of glycosaminoglycans in human serum after oral administration of chondroitin sulfate. Rheumatol Int 1992;12:81—8.*) пероральный прием 2 г ХС у 18 добровольцев не привел к изменениям ХС в сыворотке крови, авторы сделали вывод о нулевой абсорбции ХС. В этой же работе приводятся ссылки на другие исследования, которые не смогли продемонстрировать всасывание ХС. Но в обзоре Bali J.-P., Cousse H., Neuzil E. (*Biochemical basis of the pharmacological action of chondroitin sulfates on the osteoarticular system. Sem*

*Arthritis Rheum* 2001; 31:58—68.) обобщена информация об абсорбции ХС:, всасывание интактного низкомолекулярного ХС составляет около 5% и не превышает 10—13%. Фармакокинетические исследования в полном объеме были проведены только для одного препарата ХС.

Через 30 мин после в/м введения обнаруживается в крови в значительных концентрациях; через 15 мин - в синовиальной жидкости. ТСтах - 1 ч, затем концентрация препарата медленно снижается в течение 2 сут. Накапливается главным образом в хрящевой ткани (максимальная концентрация в суставном хряще достигает через 48 ч); синовиальная оболочка не является препятствием для его проникновения в полость сустава. Выводится почками в течение 24 ч.

ХС является безопасным веществом, его LD<sub>50</sub> при пероральном приеме превышает 10 г/кг. ХС обладает незначительными антикоагулянтными свойствами, которые практически не проявляются при приеме внутрь. Частота побочных эффектов ХС в клинических исследованиях сопоставима с плацебо.

За рубежом проведено не менее 20 исследований ХС при ОА, их результаты были обобщены в 3 мета-анализах и систематических обзорах. В мета-анализе Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J.S. (*A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. J Rheumatol* 2000;27(1):205—11.) было включено 7 исследований ХС при ОА (703 человека, 372 получали ХС). Оценивались симптоматические эффекты ХС при лечении продолжительностью от 3 до 12 мес в дозах от 800 до 2000 мг/сут. Основной вывод: ХС эффективен для уменьшения боли при ОА, боль значительно уменьшалась только к 4 мес от начала терапии. Примерно 65% больных испытывали большее облегчение при приеме ХС, чем при приеме плацебо. Частота побочных эффектов была очень низкой, и не превышала таковую в группах плацебо.

Другой систематический обзор Richy F., Bruyere O., Ethgen O., et al. (*Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. Arch Intern Med* 2003; 163:1514—22.) использовал более жесткие критерии включения публикаций. Включено 8

РКИ, в которых изучалась эффективность перорального приема ХС сроком не менее 4 нед (775 больных). Анализ ограничивался только симптоматическими эффектами ХС, так как не было обнаружено исследований высокого качества, которые бы оценивали структурно-модифицирующие свойства ЛС. Общий вывод — ХС уменьшает симптомы ОА эффективнее, чем плацебо, минимальное время до начала улучшения составляло 2 нед. ХС безопасен при непродолжительном приеме и частота побочных эффектов сопоставима с плацебо.

Интересны результаты исследования Uebelhart D., Malaise M., Marcolongo R., et al. (*Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. Osteoarthritis Cartilage 2004;12(4):269—76.*) в котором оценивали прием ХС в дозе 800 мг/сут циклами по 3 мес дважды в год по сравнению с плацебо. Всего было включено 120 больных с гонартрозом, оценивалось влияние на индекс Лекена, вторичным параметром оценки служили рентгенограммы в положении стоя.

Прием ХС приводил к более выраженному снижению значений индекса Лекена (36% по сравнению с 23% в группе плацебо). Что интересно, авторам удалось выявить значимое сужение суставной щели через 1 год терапии плацебо, а в группе ХС сужения не наблюдалось.

Фармакоэкономический анализ, выполненный в ряде исследований продемонстрировал «значительно большую эффективность на единицу затрат» при применении ХС, чем при использовании НПВП, несмотря на то что расходы на лекарственную терапию с включением ХС почти в 4 раза превышали затраты на «стандартное» лечение.

Противопоказания: гиперчувствительность, детский возраст (эффективность и безопасность не установлены). С осторожностью применяют у пациентов с кровотечениями и склонностью к кровоточивости, при тромбозах. Беременность, период лактации. Побочные эффекты: аллергические реакции, геморрагии в месте инъекции. Взаимодействие: возможно усиление действия непрямых антикоагулянтов, антиагрегантов,

фибринолитиков, что требует более частого контроля показателей свертывания крови при совместном применении.

### **Комбинированные препараты глюкозамина и хондроитина**

Заслуживает внимание исследование GAIT, результаты которого были предложены на конгрессах EULAR и ACR в 2006 г. Первая фаза исследования представляла собой 24-недельное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое клиническое испытание в 5 параллельных группах: (1) глюкозамин гидрохлорид 500 мг 3 раза в день, (2) хондроитин сульфат 400 мг 3 раза в день, (3) комбинация глюкозамина и хондроитина сульфата в вышеуказанных дозах, (4) целекоксиб 200 мг в день и (5) плацебо. Все пациенты могли принимать до 4000 мг парацетамола в сутки для дополнительной анальгезии при необходимости.

При рассмотрении подгруппы пациентов с интенсивным болевым синдромом (301-400 мм по WOMAC) – группа комбинированной терапии отвечает на лечение значимо лучше, чем группа плацебо.

**Неомыляемые соединения авокадо и сои** включены в комбинированное ЛС, содержащее фракции масел авокадо (1/3) и сои (2/3), которые после гидролиза не образуют мыло. В РФ это препарат «Пиаскледин 300». Это препарат растительного происхождения, регулирующий обмен в хрящевой ткани. Препарат способствует замедлению развития дегенеративного процесса в хрящевой ткани, снимает боль (связанную с этим процессом) и восстанавливает двигательную функцию больного. Стимулирует синтез протеогликанов и коллагена. Способствует восстановлению хрящевой ткани. Уменьшает выработку коллагеназы.

Кокрановский обзор Little C.V., Parsons T., Logan S. (*Herbal therapy for treating osteoarthritis (Cochrane Review)*). In: *The Cochrane Library*, 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.) посвящен эффективности фитотерапевтических средств при лечении ОА и включает исследования, опубликованные до 2000 г. В данном обзоре были продемонстрированы

некоторые превосходства экстракта из авокадо и сои над плацебо по оцениваемым клиническим параметрам. В другом систематическом обзоре Ernst E. (*Avocado-soybean unsaponifiables (ASU) for osteoarthritis — a systematic review. Clin Rheumatol (2003) 22: 285—288*) автор не смог прийти к однозначному заключению, указав, что результаты являются неоднородными: хотя в 3 из 4 исследований и был продемонстрирован клинический эффект указанного препарата, единственное длительное исследование дало в целом отрицательный результат. Автор сделал вывод о недостаточной убедительности доказательств и необходимости дальнейших исследований этого ЛС. Доказательств структурно – модифицирующего действия на хрящ не получено. Противопоказания:

Гиперчувствительность, беременность, период лактации. Побочные эффекты: аллергические реакции.

Стерильный экстракт из 4 видов мелких морских рыб, состоящий из гликозаминогликанов, полипептидов, аминокислот и микроэлементов, был предложен для терапии деформирующего остеоартроза как «противовоспалительное средство животного происхождения» под названием

### **Алфлутоп**

Препарат не был зарегистрирован и никогда не применялся в странах Западной Европы и Северной Америки. Это противовоспалительное средство животного происхождения; оказывает хондропротекторное, противовоспалительное и анальгезирующее действие. Снижает проницаемость капилляров, угнетает активность гиалуронидазы, предотвращает разрушение макромолекулярной структуры основного вещества соединительной ткани и стимулирует процессы восстановления в интерстициальной ткани и в ткани суставного хряща. Уменьшает боли в покое, при движении и ходьбе, выраженность контрактуры. Повышает двигательную активность в пораженном суставе и объем движений. Снижает СОЭ, содержание серомукоида, фибриногена, глобулинов, число лейкоцитов, С-реактивного белка в

синовиальной жидкости. Увеличивает уровень гиалуроновой кислоты (после 6 мес лечения) в синовиальной жидкости в 2 раза.

В связи с отсутствием регистрации данного препарата в странах Американского континента и Европы, РКИ в серьезных базах данных не существует. Безопасность терапии не установлена, однако производитель утверждает об отсутствии значимых нежелательных эффектах на основании применения препарата более, чем у 50000 пациентов.

Практически во всех исследованиях продемонстрирована клиническая эффективность данного препарата. Тем не менее, существует ряд замечаний: публикации в основном носят тезисный характер, группы не многочисленны, наблюдение не продолжительные, главный недостаток – это отсутствие группы плацебо – контроля. В связи с последним, большинство экспертов, отмечают высокую возможность ошибки вследствие эффекта Готорна (Hawthorne effect - пациенты, участвующие в исследовании, осознавая, что они являются предметом специального интереса, невольно меняют свое поведение, независимо от характера получаемого ими лечения).

Структурно – модифицирующий эффект данного препарата на хрящ показан в одном исследовании с использованием количественной оценки МРТ исследования коленного сустава, продемонстрировавшим незначительный прирост высоты хряща в некоторых оценочных точках. Но, мнение экспертов международного класса в области магнито – резонансной томографии суставов, отрицает реальную практическую оценку хрящевой ткани количественными методами, вследствие ряда объективных причин.

**Диациерин** – ингибитор интерлейкина – 1. В РФ не зарегистрирован.

**Гиалуронат натрия 1%** (остенил) - 1 мл изотонический раствор, содержащий 10.0 мг гиалуроната натрия и хлорида натрия, моногидрогенфосфат натрия, дигидрогенфосфат натрия, вода для инъекций.

Добавление гиалуроновой кислоты в синовиальную жидкость посредством внутрисуставных инъекций повышает вязкоупругие свойства синовиальной жидкости. Это приводит к увеличению смазывающих и



амортизирующих функции и уменьшает механическую нагрузку на сустав. Как правило, это приводит к уменьшению боли и повышению подвижности сустава, которая может длиться в течение, по крайней мере, нескольких месяцев после лечебного цикла, включающего пять внутрисуставных инъекций.

В рекомендациях EULAR 2003, в качестве доказательств эффективности гиалуроновой кислоты приняты 39 клинических исследований, из которых лишь 20 отвечали принципам медицины, основанной на доказательствах. При этом в 18 из них продемонстрирован положительный эффект препарата перед плацебо, что позволило включить данный препарат в список рекомендованных для лечения остеоартроза.

Остенил не должен использоваться больными, страдающими ярко выраженной чувствительностью к одному из компонентов. Особое внимание необходимо пациентам, страдающим гиперчувствительностью по отношению к лекарствам. Необходимо соблюдать общие меры предосторожности для внутрисуставных инъекций. Остенил должен аккуратно вводиться в полость сустава. Необходимо не допустить попадания препарата в кровеносные сосуды или окружающие ткани! Поскольку нет никаких клинических данных относительно использования гиалуроновой кислоты у детей, ОСТЕНИЛ не рекомендуется к использованию беременными женщинами и кормящими матерями, а также больными, страдающими системными заболеваниями соединительной ткани. Побочные эффекты: локальные вторичные явления, такие как боли, ощущение тепла, покраснение и опухание могут наблюдаться на суставе, в который введен препарат. На сегодняшний день нет никаких сведений относительно несовместимости остенила с другими растворами для внутрисуставного использования.

Хороший симптоматический эффект приносит и местная противовоспалительная, анальгетическая терапия: гели, мази, кремы, содержащие НПВП. В соответствии с рекомендациями EULAR (2003), применение местной терапии имеет уровень доказательности соответствующий классу IB, т.е. эффективность показана в ряде РКИ. Moore с соавт.

проанализировали 86 исследований для оценки эффективности и токсичности местных средств для лечения острой и хронической боли, включая ОА, и пришли к заключению, что эти препараты достаточно эффективны и безопасны.

Используются мази, гели, кремы на основе НПВП. Создана форма НПВП в виде пластыря. Так, диклофенак в пластыре (180 мг) был эффективнее, чем плацебо в двухнедельном исследовании у 155 больных с гонартрозом. При этом определялась низкая концентрация препарата в плазме и синовиальной жидкости. И хотя необходимо много исследований, чтобы подтвердить эффективность пластыря, эта форма введения НПВП может иметь преимущества и уменьшить потребность в системных препаратах.

При наличии признаков воспаления у больных ОА коленных суставов показано введение глюкокортикоидов, на фоне которых отмечается уменьшение боли в суставе в течение нескольких недель. Простые анальгетики, например, парацетамол, рекомендуются, как препараты первого ряда для уменьшения боли при ОА, особенно у больных с умеренными непостоянными болями без признаков воспаления. Главное преимущество парацетамола заключается, по-видимому, в его низкой токсичности для верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), особенно по сравнению с НПВП, которые часто назначаются пожилым людям. Однако при недостаточной эффективности препарата в течение 4-х недель и наличии признаков воспаления назначаются НПВП, причем у больных ОА, как правило, эффективны более низкие дозы НПВП по сравнению с больными с воспалительными заболеваниями суставов. Главное ограничение в назначении этих препаратов заключается в их высокой токсичности, связанной с поражением ЖКТ, влиянием на функцию почек и агрегацию тромбоцитов.

Каждый врач, планируя тактику ведения пациентов с ОА, должен представлять, что пациентам только обезболивающая терапия не достаточна для достижения стабилизации и улучшения процесса поражения суставов. Только длительное лечение, направленное на улучшение функции основных тканей сустава также способно привести к стойкому обезболивающему

эффекту и улучшению структур хрящевой ткани (Н.В. Чичасова, Е.Л. Насонов, 2004).

Данным требованиям отвечают симптоматические препараты медленного действия, для которых показана и структурно – модифицирующая эффективность. Наиболее изученными являются хондроитин и глюкозамин.

Учитывая результаты последних РКИ, при интенсивном болевом синдроме, весьма полезным может оказаться комбинация ХС и ГА (например, препарат АРТРА). В состав АРТРА входит 500мг ХС и 500 мг глюкозамина гидрохлорида. Совместное применение ХС и Г обеспечивает более высокую лечебную эффективность комбинированного препарата. Это обусловлено тем, что ХС и Г оказывают разнообразное, но не совсем идентичное фармакологическое действие на различные структуры сустава, в том числе на метаболизм хряща, и совместном применении ХС и Г дополняют и усиливают действие друг друга. Более высокая эффективность комбинированных препаратов хондроитин сульфата и глюкозамина по сравнению с монопрепаратами доказана в ряде экспериментальных и клинических исследований.

Нами было проведено исследование эффективности как симптоматического эффекта, так и структурно – модифицирующего препарата Артра.

В исследование было включено 60 больных, средний возраст которых составил  $62,3 \pm 4,7$  лет.

Пациенты были рандомизированы на две, одинаковые по численности ( $n=30$ ) группы, в зависимости от назначения Артры.

Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту, полу, распространенности отдельных терапевтических нозологий, интенсивности болевого синдрома и степени функциональных ограничений. В исследование специально были включены пациенты, у которых ранее ДО диагностирован не был.

На момент исследования ряд пациентов принимали НПВП, причем число данных пациентов в группах было сопоставимо.

**Дизайн исследования: в 1-й группе** – всем пациентам назначен препарат АРТРА; пациенты продолжали получать ранее применяемые НПВП, в ходе исследования НПВП отменялись пациентам при отсутствии болевого синдрома и не рецидивировании последнего без терапии НПВП. Режим дозирования АРТРА: по 1 таблетке 2 раза в день в течение трех первых недель; по 1 таблетке 1 раз в день в течение 6 месяцев. **Во 2-й группе** - пациенты продолжали получать ранее назначенные НПВП, в ходе исследования НПВП отменялись пациентам при отсутствии болевого синдрома и не рецидивировании последнего без терапии НПВП

Через 1, 3 и 6 месяцев наблюдения у всех пациентов проводился анализ по шкале WOMAC, оценивалась скорость ходьбы 15 метров. После окончания лечения больным предлагалось оценить эффективность терапии по критериям: плохо, удовлетворительно, хорошо, отлично.

Методами оценки безопасности терапии явились: анализ частоты развития НПВП-гастропатии по клиническим и инструментальным (ЭГДС) данным исходно и через 6 месяцев наблюдения.

Также всем пациентам была выполнена МРТ коленного сустава на старте исследования и через 9 месяцев. Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе "Sonata" фирмы "Siemens" с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. 2002 г. выпуска. Плоскости сканирования фронтальная, сагиттальная. Толщина срезов 3-5 мм. Расстояние между срезами 1 мм. В качестве оценки изменений хрящевой структуры сустава проводилась оценка высоты суставного хряща в латеральных и медиальных срезах сустава в трех локализациях, также оценивалась площадь суставной поверхности.

Оценка динамики болевого синдрома продемонстрировала, что пациенты, которым была назначена АРТРА – уже через 3 месяца терапии имели больший регресс болевого синдрома по сравнению с группой контроля (рис. 6).

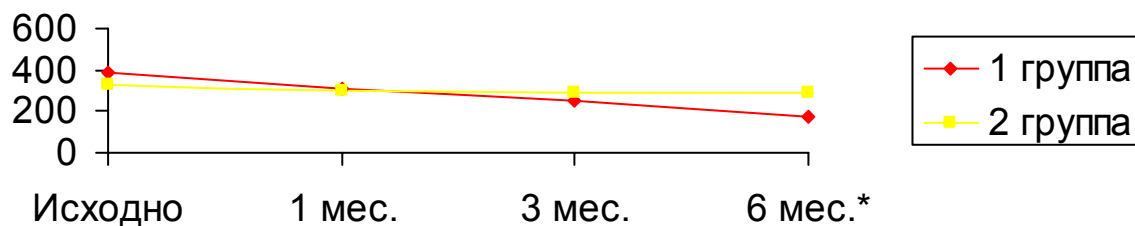


Рис.6. Динамика болевого синдрома (\* -  $p < 0,05$ )

Через 6 месяцев терапии у пациентов 1 группы уровень интенсивности болевого синдрома был достоверно ниже, чем у пациентов 2 группы,  $178,3 \pm 37,2$  против  $287,4 \pm 42,8$  ( $p = 0,02$ ).

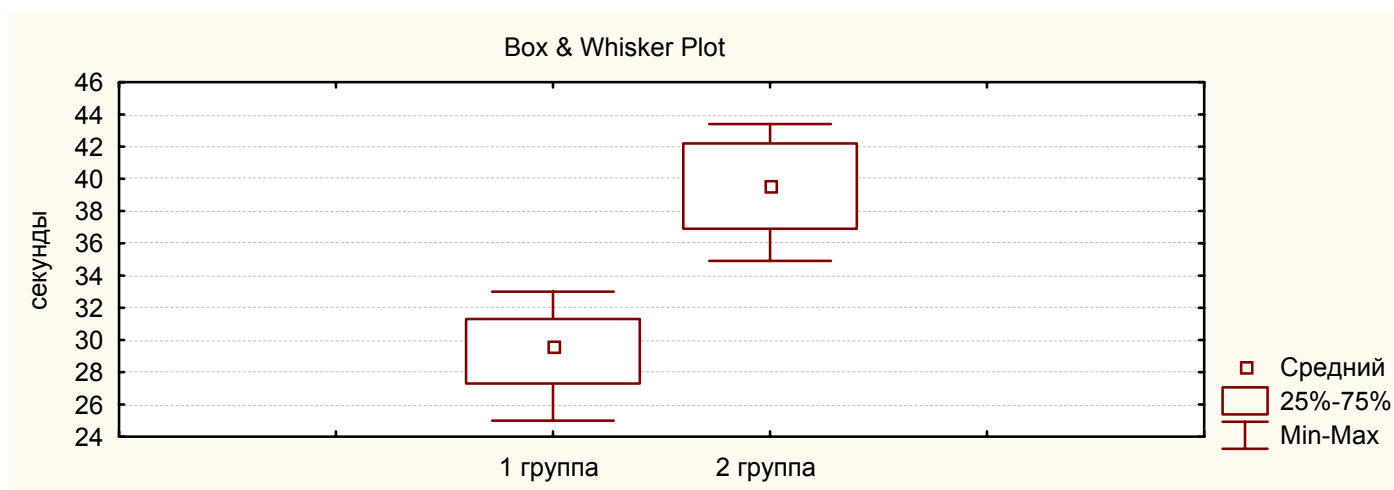


Рис.7. Скорость ходьбы 15 метров через 6 месяцев терапии

Скорость ходьбы 15 метров, выраженная в сек. в 1 группе после терапии составила 29,7 сек. против 39,6 сек. во второй группе.

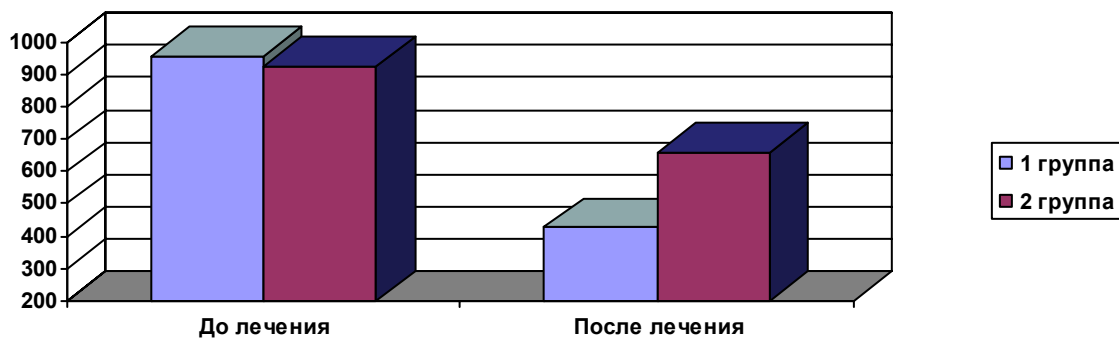


Рис.8. Динамика функциональной недостаточности

Оценка функциональной недостаточности (по шкале WOMAC), на старте исследования не выявила значимых различий между группами наблюдения. В обеих группах через 6 месяцев терапии мы наблюдали достоверное снижение балла функциональной недостаточности, однако в первой группе средний балл составил 427,3, во 2-й – 658,9 ( $p=0,002$ ).

Т.о. у пациентов, получающих АРТРА после окончания запланированного срока наблюдения отмечалась достоверно большая динамика нивелирования болевого синдрома и функциональной недостаточности.

Визуальная оценка исследований до лечения и через 9 месяцев терапии врачом, проводившим МРТ коленного сустава, выявила в 1 группе 60 % пациентов с положительной динамикой, 30% - с отсутствием динамики и 10 % с отрицательной динамикой, во 2 группе 63,3% пациентов с отрицательной динамикой и 36,7% с отсутствием динамики.

Анализ высоты суставного хряща в латеральном срезе у пациентов I группы продемонстрировал положительную динамику во всех точках подсчета, площадь суставной поверхности за период наблюдения увеличилась в среднем на 40 мм<sup>2</sup>. Однако во второй группе (пациенты принимали только НПВП) в 1 и 2 локализации отмечена отрицательная динамика, площадь суставной поверхности уменьшилась в среднем на 6 мм<sup>2</sup>. Анализ высоты суставного хряща в медиальном срезе показал аналогичные результаты.

Т.о. большой положительный эффект в группе, пациентов получающих Артра, с позиций клинической картины был подтвержден на МРТ исследование: было обнаружено увеличение площади суставной поверхности и прирост высоты хряща в исследуемых точках.

С клинической точки зрения, в оценке эффективности терапии ДО у пациентов с соматической патологией, важной представлялась оценка потребности пациента в обезболивающих препаратах и число случаев развития НПВП – гастропатии и диспепсии (табл.6). Методами оценки безопасности терапии явились: оценка частоты развития НПВП-гастропатии по клиническим признакам (диспепсия) на протяжении всего курса терапии и данным ЭГДС через 6 месяцев лечения.

Таблица 6 . Потребность в НПВП и частота гастропатии в группах

	1 группа, n =30	2 группа, n =30
Потребность в НПВП, к-во человек в начале лечения	26 (86,7%)	27 (90%)
Потребность в НПВП, к-во человек в конце лечения (6 месяца)	7 (23,3%)	22 (73,3%)
НПВП – гастропатии и диспепсия (все случаи)	6 (20%)	13 (43,3%)

Как видно из табл.6., в группе больных, принимавших Артра, к концу лечения только 23,3% пациентов нуждались в дополнительном приеме НПВП против 73,3% в группе контроля, что, по-видимому, и повлияло на частоту случаев НПВП – гастропатии (как на случаи диспепсии, так и эрозивных поражений), так в группе больных, получавших Артра данные поражения выявлены лишь у 20% пациентов против 43,3% во второй группе.

Анализ субъективной оценки терапии пациентом в 1 группе продемонстрировал значительно большее количество пациентов, оценивших

терапию как отличную и хорошую, в отличие от 2 группы, где в большинстве случаев пациенты оценили терапию как удовлетворительную и плохую (рис.9).

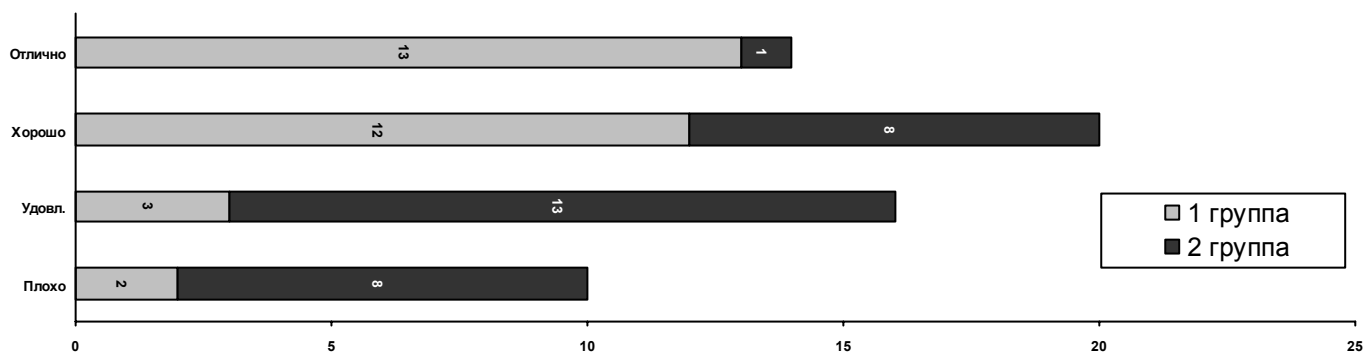


Рис. 9. Субъективная оценка терапии пациентом

*Т.о., включение хондропротектора (Арта), в терапию пациентов с хроническими терапевтическими заболеваниями и деформирующим остеоартрозом, позволяет не только быстрее добиться обезболивающего эффекта, в некоторой степени улучшить состояние хрящевой ткани пораженного сустава, но и оказывается более безопасной в отношении поражения гастродуоденальной слизистой оболочки, поскольку позволяет сократить прием НПВП.*

Важным аспектом действия хондропротекторов является сохранение положительного эффекта после проведения полного курса лечения, в то время как после отмены быстро действующих средств боль и уменьшение функциональных возможностей больного быстро нарастают.

Суммируя приведенные выше данные и рекомендации ELUAR, ACR можно представить следующий алгоритм выбора терапии ОА (табл. 7).

Для объективизации оценки функции пациента на этапах лечения применяются специальные опросники (тест WOMAC, тест Леккена).



## Алгоритм выбора терапии при ОА

<b>Фармакотерапия остеоартроза</b>				
		Лекарственные препараты	Указания	Уровень доказательности
<b>Локальная терапия</b>	Мази и гели на основе НПВП		Должны применяться в комплексной терапии	IB
	Глюкокортикостероиды		Не более 3-4 инъекций в год. Внутрисуставно и периартикулярно	IB
	Препараты гиалуроновой кислоты для внутрисуставных инъекций		Инъекции осуществляет только врач со специальными навыками внутрисуставных инъекций	IB
<b>Системная терапия</b>	Простые анальгетики	ацетоминофен	Препарат первой линии. При неэффективности или непереносимости НПВП опиоидные анальгетики (IB)	IB
	Не селективные НПВП	Диклофенак, лорноксикам и т.д.	Необходима оценка риска НПВП – гастропатии. Избегать назначения препарата с доказанным отрицательным действием на синтез протеогликанов.	IA
	Селективные НПВП	Миелоксикам, целекоксиб	При риске побочных эффектов от приема неселективных НПВП	IA
	Симптоматические препараты	Глюкозамин	Хондроитин	Предпочтителен выбор комбинированных
		IA		

	медленного действия		препаратов (например, АРТРА )	
<b>Сочетание остеоартроза и остеопороза</b>	Фармакотерапия ОА	Выбор препаратов тот же		-
	Препараты многопланового воздействия на костную ткань	Препараты кальция и витамина D3	Предпочтительней комбинированные препараты	Для костной ткани IA; в отношении хрящевой ткани - D
	Антирезорбтивные препараты	Кальцитонин	Обладает обезболивающей активностью, возможно протективным действием в отношении хрящевой ткани	Для костной ткани IA; в отношении хрящевой ткани - D

По современным представлениям (Насонов Е.Л., 2000) дефицит кальция и витамина D (стероидный гормон - регулятор кальциевого гомеостаза) является одним из ведущих факторов развития практических всех форм остеопороза. С возрастом наблюдается прогрессирующее снижение кишечной абсорбции витамина D и образования витамина D в коже. Анализ результатов контролируемых исследований показал, что лечение препаратами кальция в сочетании с витамином D, приводит к снижению частоты переломов костей скелета на 25%-70%.

В последние годы появились данные о том, что витамин D принимает участие в метаболизме не только костной, но хрящевой ткани. В частности было показано, что витамин D стимулирует синтез протеогликана хондроцитами, модулирует активность металлопротеиназ, принимающих участие в разрушении хряща. Так например, снижение уровня 24,25- и 1,25-витамина D, ассоциируется увеличением активности металлопротеиназ, а нормальный уровень снижает активность этих ферментов *in vitro*. Таким образом, снижение уровня витамина D может приводить к усилению продукции

деструктивных ферментов и снижать синтез матриксных протеогликанов, что в свою очередь приводит к потере хрящевой ткани.

Следует также подчеркнуть, что на ранней стадии остеоартрита витамин D - зависимое нарушение метаболизма хряща может сопровождаться ремоделированием и утолщением субхондральной костной ткани. Это приводит к снижению амортизационной способности субхондральной кости и ускорению дегенеративных изменений в хряще.

В недавних исследованиях было показано, что у больных с гонартрозом, снижение потребления витамина D с пищей и низкий уровень 25-витамина D в сыворотке ассоциируется с 3-х кратным увеличением риска прогрессирования рентгенологических нарушений в коленных суставах, 3-х кратным увеличением риска образования остеофитов и 2-х кратным увеличением риска потери хрящевой ткани (судя по сужению межсуставной щели) (*McAlidon T.E., Felson D.T., Zhang Y., et al. Relation of dietary intake of serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framinfem study. Ann. Intern. Med., 1996;125L353-359.*).

У женщин пожилого возраста с низким уровнем 25-витамина D в сыворотке наблюдается 3-х кратное увеличение частоты развития коксартроза (судя по сужению межсуставного пространства, но не образованию остеофитов), по сравнению с женщинами, имеющими нормальный уровень витамина D (20). Более того, недавно было высказано предположение о том, что потеря костной массы и дегенеративных изменений в позвоночнике - патогенетически взаимосвязанные процессы, имеющими общую тенденцию к прогрессированию с возрастом. Полагают, что дефицит кальция и витамина D приводит к увеличению синтеза ПТГ, что в свою очередь вызывает избыточное отложение кальция в суставном хряще (*Fujita T. Osteoporosis: past, present and future. Osteoporosis Int. 1997;7 (Suppl.3):S6-S9.*

Таким образом, рекомендации норм адекватного потребления витамина D в различных возрастных группах, важны для профилактики не только остеопороза, но и остеоартроза. Очень эффективным комбинированным

препаратом является Витрум кальций + витамин D3, Витрум Остеомаг. Фактически прием 1 и 2 таблеток этих препаратов полностью покрывает рекомендуемую суточную потребность в этих веществах и абсолютно безопасно даже при длительном приеме.

Хотя снижение МПК является ведущим фактором, определяющим риск остеопоротических переломов, по данным клинических и эпидемиологических исследования риск переломов костей скелета не всегда коррелирует со снижением МПК и способностью антиостеопоротических препаратов увеличивать МПК. Это позволило сформулировать концепцию о том, что в основе действия антиостеопоротических препаратов лежит их способность положительно влиять не только на "количества", но и "качество" костной ткани.

Эта концепция оказалась особенно плодотворной для объяснения механизмов действия и высокой клинической эффективности синтетического кальцитонина лосося (Миакальцик, Новартис, Швейцария), который относится к числу наиболее эффективных препаратов, антиостеопоротическая активность которого связана с подавлением костной резорбции. Более того, наряду с высокой антиостеопоротической активностью миакальцик обладает широким спектром системных эффектов, что делает его применение особенно привлекательным у больных остеопорозом, развивающимся на фоне других заболеваний, в том числе остеоартроза.

Особый интерес представляет изучение анальгетических эффектов кальцитонина. Примечательно, что центральные анальгетические эффекты кальцитонина напоминают таковые у опиоидных анальгетиков. Анальгетический потенциал кальцитонина может быть связан со стимуляцией высвобождения эндогенного агониста опиоидных рецепторов -  $\beta$ -эндорфина. На фоне лечения интраназальным кальцитонином наблюдается увеличение уровня  $\beta$ -эндорфина в плазме.

Анальгетическое действие кальцитонина было продемонстрировано в клинических исследованиях при болях различной природы, в том числе ревматических. Более того, данные недавних экспериментальных исследований

свидетельствуют о том, что при экспериментальном остеоартрозе собак *in vivo* миакальцик эффективно подавляет продукцию пиридинолина (ПИР) и деоксипиридинолина (Д-ПИР), тормозит прогрессирование морфологических изменений в хряще и стимулирует синтез протеогликана *in vitro*.

Эти данные свидетельствуют не только о симптоматическом, но и возможно о модифицирующем влиянии миакальцика на прогрессирование остеоартроза. Таким образом, миакальцик - препарат выбора у больных остеопорозом, сопровождающимся болями различной природы, в том числе остеоартрическими и в целом у пациентов с сочетанным развитием остеопороза и остеоартроза. Кроме того, способность миакальцика ингибировать желудочную секрецию может быть важным свойством препарата в плане предотвращения и лечения медикаментозных язв (НПВП-гастропатия) у больных остеоартритом, длительно принимающих НПВП (Е.Л. Насонов, 2000 - 2001).