

ОСТЕОАРТРОЗ (КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ).**Сообщение 3. ЛЕЧЕНИЕ, ТЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА***Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в БГМУ*

В третьей части лекции представлены современные тенденции фармакологической терапии остеоартроза. Отражены особенности влияния основных групп лекарственных средств на системы и органы, показания к назначению согласно международным клиническим рекомендациям нестероидных противовоспалительных препаратов, миорелаксантов, симптоматических средств замедленного действия.

Основной целью лечения ОА является уменьшение патологических симптомов с помощью нефармакологических (немедикаментозных), фармакологических, инвазивных методов.

К задачам лечения относят: обучение пациентов основам знаний об ОА и методам лечения; уменьшение болевого синдрома; улучшение функции пораженного сустава; предотвращение или замедление прогрессирования заболевания и его осложнений.

Немедикаментозные методы

К немедикаментозным методам лечения относится применение **образовательных программ**, которые помогают управлять болевыми ощущениями и усиливать действие лекарственных средств. Обучение пациентов и их родственников навыкам ежедневных тренировок умеренно уменьшает болевой синдром и улучшает функцию суставов.

Режим и физическая активность также относятся к способам снижения интенсивности боли и сохранения функциональной активности суставов.

Важный момент в лечении ОА — **механическая разгрузка сустава**. Следует рекомендовать больному ОА поддерживать нормальную массу тела, исключить длительные статические нагрузки, ношение тяжестей. На начальных стадиях заболевания полезны занятия плаванием, езда на велосипеде. Лечебной физкультурой (ЛФК) рекомендуют заниматься в положении лежа или сидя для максимального снижения нагрузки на суставы. Упражнения, преимущественно плавные, выполняют в случае отсутствия боли. Объем движений увеличивают постепенно.

Применяют специальные приспособления в виде повязок или наколенников, фиксирующих колено в вальгусном положении, используют ортопедические стельки при гонартрозе. Ортезы и шинирование 1-го запястно-пястного сустава применяют для устранения подвывихов в случае поражения сустава кисти. Рекомендуют ходить с тростью, костылем в руке, противоположной пораженной нижней конечности, при выраженных изменениях вследствие коксартроза и гонартроза. Физиотерапевтические методы лечения в виде тепла или холода оказывают обезболивающее действие.

Медикаментозное лечение

Отсутствие методов ранней клинической диагностики начальных изменений в хряще при ОА затрудняет своевременное назначение эффективных средств. Медикаментозные средства применяют при появлении клинических и рентгенологических симптомов болезни.

В настоящее время в фармакологическом лечении ОА существуют **два направления**: быстрое уменьшение болевого синдрома и воспалительных изменений в суставах; замедление деградации компонентов хряща и прогрессирования болезни.

Симптоматические средства быстрого действия. Первое направление в лечении ОА осуществляется с помощью симптоматических средств быстрого действия, включающих анальгетики, нестероидные противовоспалительные

препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГКС) для внутрисуставного введения при гонартрозе и явлениях вторичного синовита.

Применение системных фармакологических средств при обострении заболевания с целью купирования острой боли начинают с простых анальгетиков. Парацетамол относится к препаратам первой линии и в суточной дозе 2,0-4,0 г может быть эффективен у больных с умеренными, непостоянными болями и отсутствием признаков воспаления.

Механизм действия парацетамола до конца не ясен, известно, что препарат влияет на центральную нервную систему через ингибирование синтеза простагландина E_2 , не оказывая действия на синтез простагландинов в периферических тканях. Парацетамол блокирует преимущественно циклооксигеназу-3 (ЦОГ), локализирующуюся в клетках коры головного мозга, что лежит в основе центрального механизма жаропонижающего и анальгетического действия препарата.

Доказана безопасность применения парацетамола в дозе 2,0 г/сут в течение двух лет. Недавние исследования показали, что парацетамол в высоких дозах (4,0 г/сут и более) не отличается от НПВП по риску развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, а также достоверно увеличивает риск развития артериальной гипертензии (АГ). К тому же применение парацетамола увеличивает риск возникновения агранулоцитоза, тромбоцитопении, анемии, поражения почек в виде интерстициального гломерулонефрита, асептической пиурии с развитием почечной недостаточности. Риск гепатотоксического действия препарата возрастает при одновременном назначении барбитуратов, противосудорожных средств, этилового спирта. Этанол в сочетании с парацетамолом способствует развитию острого панкреатита. Противопоказаниями к применению парацетамола служат гиперчувствительность, нарушения функции почек и печени, алкоголизм.

С целью купирования болевого синдрома в случае неэффективности парацетамола, применяемого в течение 4 недель, а также наличия воспаления, используют препараты второй линии — НПВП (табл.1). Анальгетические свойства НПВП основаны на их способности блокировать образование простагландинов, играющих важную роль в развитии гипервозбудимости и гиперчувствительности ноцицепторов, за счет подавления активности ЦОГ-2. Купирование боли осуществляется вследствие ограничения поступления ноцицептивной импульсации из зоны воспаления в центральную нервную систему и подавления синтеза медиаторов воспаления, а также активации антиноцицептивной системы.

Нестероидные противовоспалительные препараты различаются по степени выраженности противовоспалительного, анальгетического эффекта, индивидуальной чувствительности и переносимости пациентами.

Клиническое применение НПВП рекомендуют осуществлять, руководствуясь следующими принципами: начинать лечение с наименее токсичных препаратов (производ-

Классификация НПВП

Механизм действия	Препараты
Селективные ингибиторы ЦОГ-1	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты
Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Большинство известных НПВП
Преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2	Мелоксикам Нимесулид
Специфические ингибиторы ЦОГ-2	Целекоксиб Рофекоксиб

Таблица 2

Дозы НПВП, рекомендуемые для лечения ОА

Препарат	Диапазон доз (мг/день)	Кратность приема в течение дня
С коротким (<6 ч) периодом полувыведения		
Диклофенак	75-150	1-3
Ибупрофен	1200-2000	3-6
Флугалин	100-200	1-3
Кетопрофен	100-200	2-3
Нимесулид	100-200	2
С длительным (>6 ч) периодом полувыведения		
Напроксен	100-200	1-2
Пироксикам	20-40	1
Мелоксикам	7,5	1
Набуметон	1000	2
Ацеклофенак	200	2
Целекоксиб	10-200	2

Таблица 3

Побочные эффекты НПВП и частота их встречаемости

Побочные эффекты	Частота
Желудочно-кишечные	
Диспепсия	++++
Эрозия и язвы (часто в желудке)	++
Поражение кишечника	++
Поражение печени	++
Поражение пищевода	+
Почечные	
Нарушения клубочковой фильтрации	++
Повышение АД	++
Сосочковый некроз	+
Интерстициальный нефрит	+
Неврологические	
Головные боли, депрессия, тремор, галлюцинации	++
Асептический менингит, нейропатия	+
Кожные	
Зуд, кожная сыпь	+
Гематологические	
Анемия, агранулоцитоз, уменьшение агрегации тромбоцитов	+
Гиперчувствительность	
Бронхиальная астма, крапивница, пневмонит, синдром Стивена-Джонса	+
Другие	
Ототоксичность	+
Бесплодие у женщин	+
Стоматит, сиалоденит, кардит, васкулит, панкреатит	+
Сульфонамидная аллергия	+
Бронхоспазм	+

Примечание (% от общего количества пациентов): +-<1; ++-1-4; +++-5-10; ++++>10.

ных пропионовой кислоты); титровать дозу препарата; оценивать эффективность лечения через 1 – 2 недели; подбирать индивидуально НПВП; назначать препарат в соответствии с суточным ритмом боли и особенностями его фармакокинетики; учитывать лекарственные взаимодействия и сопутствующую патологию; учитывать повреждающее действие на суставной хрящ, доказанное для индометацина и салицилата натрия. Напротив, установлено, что мелоксикам и нимесулид увеличивают синтез компонентов суставного хряща и предотвращают апоптоз хондроцитов; нецелесообразно комбинировать НПВП из разных групп. Дозы НПВП, применяемые при ОА, обычно ниже, чем при ревматоидном артрите и других воспалительных заболеваниях суставов (табл.2). Препараты рекомендуют принимать не постоянно, а в период усиления боли. Для достижения анальгезирующего эффекта НПВП сочетают с миорелаксантами и средствами, влияющими на нейропатический и психогенный компоненты боли.

По механизму действия все НПВП подразделяют на препараты, подавляющие синтез обеих изоформ ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (диклофенак, индометацин, ибупрофен и др.) и селективно подавляющие синтез ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам, коксибы). ЦОГ-1 регулирует нормальные клеточные процессы и стимулируется гормонами или факторами роста. ЦОГ-1 экспрессируется на большинстве тканей организма и в различной степени ингибируется всеми НПВП, поэтому многие побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта объясняются именно ингибацией ЦОГ-1.

Подавление ЦОГ-1 приводит к развитию повреждения тех органов, функция тканей которых регулируется простагландинами: развиваются повреждения желудочно-кишечного тракта (гастропатия, энтеропатия, колонопатия — эрозии, язвы, перфорации, кровотечения), печени, почек (интерстициальная почка), сосудистой стенки; ухудшается микроциркуляция сосудистого русла; подавляется агрегация тромбоцитов (табл. 3). У 50 % больных развитие НПВП-гастропатии не сопровождается симптомами и своевременно не распознается.

Частота возникновения неблагоприятных явлений со стороны органов желудочно-кишечного тракта при приеме большинства неселективных НПВП достигает 30 %, а госпитализация пациентов пожилого возраста с ОА в результате развития пептической язвы желудка в 4 раза выше по сравнению с лицами той же возрастной группы, не принимающих НПВП. Низкий риск развития побочных эффектов в виде поражения желудочно-кишечного тракта наблюдаются при использовании диклофенака, ибупрофена, ацеклофенака, высокий риск — индометацина, пироксикама, кеторолака. Пациенты с высоким гастроинтестинальным риском должны принимать гастропротективные препараты или использовать селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Негативное влияние НПВП (селективных ингибиторов ЦОГ-2 и неселективных) на функцию почек и сердечно-сосудистую систему отмечают в 1-5% случаев. Риск развития осложнений высок у людей пожилого и старческого возраста, часто страдающих латентно текущими заболеваниями почек и сердца или употребляющими препараты (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, диуретики, антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота), эффективность которых снижается в результате приема НПВП.

К нежелательному эффекту некоторых неселективных НПВП при длительном применении относится неблагоприятное воздействие на суставной хрящ, обусловленное угнетением синтеза простагландинов, пролиферации хондроцитов, способствующее усилению процессов деграда-

ции хряща. В зависимости от влияния на хрящевую ткань НПВП разделили на три группы: ингибирующие — индометацин, напроксен, ибупрофен, нимесулид; нейтральные

— пироксикам, набуметон; стимулирующие — тенидап, ацеклофенак.

При назначении неселективных НПВП предпочтительнее выбирать препараты короткого действия, быстро всасывающиеся и быстро выводящиеся, совместимые с другими часто применяемыми лекарственными средствами (кардиологическими, гипогликемическими, мочегонными и др.). Препаратами выбора являются ибупрофен по 400 мг 2–3 раза в сутки (ретардированная форма — по 600 мг 2 раза в сутки), диклофенак натрия — до 75 мг в сутки (ретардированная форма — 100 мг 1 раз в сутки).

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 назначают больным, имеющим факторы риска развития НПВП-гастропатии. К основным факторам риска развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта относятся следующие: наличие язвенных осложнений в анамнезе; возраст более 65 лет; необходимость длительного приема НПВП в высоких дозах; одновременный прием лекарственных препаратов, увеличивающих риск развития осложнений, глюкокортикостероидов, антикоагулянтов и др.; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний; курение; употребление алкоголя.

Применение ингибиторов ЦОГ-2 ассоциируется со снижением частоты развития язвенного поражения желудочно-кишечного тракта по сравнению с неселективными НПВП. Однако при длительном приеме высоких доз специфических ингибиторов ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб) возникает риск развития кардиоваскулярных осложнений, ограничивающих широкое использование препаратов.

Основное значение в профилактике НПВП-гастропатий имеет рациональное применение НПВП с учетом индивидуальных особенностей пациента, клинической ситуации, фармакологических свойств препаратов и, особенно, наличия факторов риска развития. Положения, касающиеся влияния *H. pylori* на развитие НПВП-гастропатий, были сформулированы в Маастрихтском соглашении-3. Отмечено, что «НПВП и *H. pylori* являются независимыми факторами риска развития пептической язвы и кровотечения, связанного с пептической язвой. Эрадикация *H. pylori* не достаточна для предотвращения рецидива язвенного кровотечения у лиц, принимающих НПВП с высоким риском. Она не улучшает заживление пептической язвы у пациентов, получающих антисекреторную терапию, у лиц, продолжающих принимать НПВП».

При недостаточной эффективности и плохой переносимости НПВП назначаются другие анальгетические препараты. **Трамадол** — синтетический анальгетик центрального действия, не вызывающий физической и психической зависимости, эффективен при боли различного происхождения. Трамадол применяется при ОА в дозах 50–200 мг в сутки. Сравнительно частые побочные реакции при применении препарата (тошнота, головокружение, запоры и сонливость) можно существенно уменьшить при титровании дозы (в течение 3-х дней, увеличивая дозу по 25 мг).

Миорелаксанты. Учитывая патогенетические механизмы формирования боли при ОА, в лечение болевого синдрома при коксартрозе, редко при гонартрозе, включают препараты, купирующие мышечный спазм, — миорелаксанты. Большинство центральных миорелаксантов обладают побочными эффектами в виде головокружения, нарушения координации, слабости, синдрома отмены. Миорелаксирующим и обезболивающим действиями обладают тизанидин, баклофен, толперизон гидрохлорид.

Тизанидин (Сирдалуд) относится к миорелаксантам центрального действия, влияющим преимущественно на спин-

ной мозг. Препарат имеет прямое и не прямое анальгетическое действие: прямое за счет антиноцицептивного действия через неопиоидную нейрональную систему, не прямое — за счет спазмолитического эффекта. Тизанидин предотвращает выброс возбуждающих аминокислот L-глутамата и L-аспартата из пресинаптических окончаний спинальных интернейронов, что избирательно угнетает полисинаптические механизмы спинного мозга, отвечающие за гипертонус мышц. Поскольку не оказывается влияния на нервно-мышечную передачу, снижается сопротивление при пассивных движениях, устраняются болезненные мышечные спазмы и клонические судороги, повышается сила произвольных движений. На фоне приема тизанидина уменьшается тонический компонент мышечного сокращения при сохранении физической реакции. Начальная доза тизанидина гидрохлорида 2–4 мг, при индивидуальном подборе увеличение дозы происходит на 3–4-й день на 2 мг. При пероральном приеме действие препарата проявляется через 30–45 мин, максимальный эффект наступает в течение 1–2 ч. Не рекомендуется превышать суточную дозу выше 36 мг, так как это может вызвать сухость во рту и головокружение.

Баклофен оказывает миорелаксирующее и антиспазматическое действие. Стимулирует ГАМК_B — рецепторы, снижает возбудимость концевых отделов афферентных чувствительных волокон, угнетает моно- и полисинаптические спинальные рефлексы, что приводит к снижению мышечного напряжения и обезболивающему эффекту. Побочные реакции препарата со стороны нервной системы (сонливость, бессонница, головокружение, головная боль, спутанность сознания, усталость, нарушения равновесия и т.д.) ограничивают применение при ОА.

Толперизон гидрохлорид (Мидокалм) обладает мембраностабилизирующим эффектом. Помимо центрального миорелаксирующего эффекта установлено многоуровневое воздействие препарата, результатом которого является прерывание патологической рефлекторной дуги, «порочного круга», возникающего при хронической боли. Препарат оказывает местноанестезирующее действие, снижает чувствительность периферических ноцицепторов к болевым импульсам, блокирует спинномозговые моно- и полисинаптические эффекты, избирательно снижает активность каудальной части ретикулярной формации мозга, уменьшая спастичность. Центральный н-холинолитический эффект мидокалма приводит к ослаблению мышечного гипертонуса и мышечной ригидности. Помимо миорелаксирующего действия, мидокалм проявляет вазодилатирующие свойства, обусловленные блокирующим влиянием на α -адренорецепторы сосудов. В результате вазодилатации происходит улучшение микроциркуляции в спазмированных мышцах.

Среди миорелаксантов центрального действия толперизон гидрохлорид отличается хорошей переносимостью, не ухудшает психомоторные функции и не оказывает седативного действия. Назначение одновременно с НПВП не вызывает нежелательных эффектов (например, антагонистического влияния). Средняя дозировка мидокалма при миофасциальных синдромах составляет 150–250 мг в сутки.

Симптоматические средства замедленного действия. Второе направление в лечении ОА реализуется с использованием симптоматических препаратов замедленного действия — SYMSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis), так называемые хондропротекторы или структурно-модифицирующие средства. К медленнодействующим

препаратам относят глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат, гиалуроновую кислоту, диацереин, неомыляемые соединения авокадо и сои (НСАС).

Согласно рекомендациям EULAR, 2003 г., для ОА коленных суставов (КС) доказанным является симптоматический эффект глюкозамина сульфата, хондроитина сульфата и, возможно, их влияние на структуру болезни (табл. 4). Для ОА тазобедренных суставов определенными являются симптоматический эффект и низкая токсичность глюкозамина сульфата, хондроитина сульфата, однако выраженность их влияния на восстановление хряща недостаточна, четкие критерии отбора больных для лечения отсутствуют. В 2005 г. были разработаны рекомендации по немедикаментозным, медикаментозным, инвазивным и хирургическим методам лечения ОА тазобедренных суставов (ТС) (табл. 5).

Примечание для табл. 4,5,6-система оценок источников сведений Оксфордского центра: 1А – систематический обзор рандомизированных клинических испытаний; 1В – отдельные результаты клинических исследований; 2А – систематический обзор когортных исследований; 2В – отдельные когортные исследования низкого качества; 2С – исследования исходов; 3А – систематический обзор исследований типа случай-контроль; 3В – отдельные исследования типа случай-контроль; 4 – серии наблюдений; 5 – мнение экспертов.

Особенностью медленнодействующих симптоматических препаратов является время наступления эффекта спустя 2 – 8 недель от начала лечения и сохранения – в течение 2-3 месяцев после окончания лечения.

Анализ результатов клинических исследований лечения ОА ТС симптоматическими средствами замедленного действия показал более высокий уровень доказательности эффективности хондроитина сульфата по сравнению с другими средствами SYSADOA.

Рекомендации EULAR по лечению ОА кистей включают как наиболее эффективные средства, стабилизирующие процессы деструкции хряща, хондроитина сульфат и хондроитина полисульфат (табл. 6).

Результаты двух клинических исследований показали, эффективность хондроитина сульфат и хондроитина полисульфат (+напроксен) при лечении в течение 3 лет в предупреждении рентгенологического прогрессирования и развития «эрозивного» ОА кистей.

Действующим началом глюкозамина сульфата является сульфатное производное природного моноаминосахарида глюкозамина, обычного компонента ГАГ и протеогликанов в матриксе хряща и синовиальной жидкости. Существуют три основные соли глюкозамина: глюкозамина гидрохлорид, глюкозамина сульфат и N-ацетил-глюкозамин. Лекарственные препараты, часто применяемые для лечения ОА, включают две соли — глюкозамина гидрохлорид и глюкозамина сульфат. Глюкозамина сульфат — соедине-

ние, получаемое из глюкозамина хлорида путем добавления сульфата калия или натрия. Данные о механизме действия глюкозамина сульфата свидетельствуют об эффективности при системном, пероральном использовании препаратов. Глюкозамина сульфат стимулирует синтез физиологических протеогликанов и снижает активность каталитических ферментов, включая MMP. Под действием глюкозамина сульфата оказывается обратимым процесс ИЛ-1 — ингибиции синтеза суставного хряща, снижается зависимость от ИЛ-1 экспрессия ферментов, участвующих в воспа-

Таблица 4

Рекомендации EULAR, 2003 г. по лечению ОА КС, основанные на результатах доказательной медицины

Лекарственное средство	Уровень доказательности	Класс доказательств
Быстродействующие симптоматические		
Ацетоаминофен	1b	A
Опиоидные анальгетики	1b	B
Местные НПВП	1a	A
Традиционные НПВП	1a	A
Коксибы	1b	A
Глюкокортикостероиды внутрисуставно	1b	A
Медленнодействующие симптоматические		
Глюкозамина сульфат	1a	A
Хондроитина сульфат	1a	A
Диацереин	1b	B
Гиалуроновая кислота внутрисуставно	1b	B

Таблица 5

Рекомендации экспертов EULAR по лечению ОА ТС, 2005 г.

Вид лечения	Уровень доказательности	Класс доказательств
Образовательная программа	Ib	A
Уменьшение массы тела	III	D
Нестероидные противовоспалительные препараты	Ia	A
Опиоиды	Ib	A
Хондроитина сульфат	Ib	A
Глюкозамина сульфат	–	N/A
Неомыляемые соединения авокадо/сои	Ib	Не рекомендуется
Диацереин	Ib	Не доказан
Гиалуроновая кислота	III	C
Кортикостероидные препараты (внутрисуставное введение)	Ib	Не рекомендуется
Остеотомия	III	C
Тотальная артропластика тазобедренного сустава	III	C

Таблица 6

Рекомендации экспертов EULAR по лечению ОА кистей, 2006 г.

Вмешательство	Уровень доказательности	Число исследований (пациентов)	Продолжительность исследования
НПВП	IA	2 (654)	2-4 недели
Хондроитина сульфат	IB	1 (92)	3 года
Хондроитина полисульфат	IB	1 (130)	3 года

Таблица 7

Фармакодинамические свойства глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата

Фармакодинамические свойства	Глюкозамина сульфат	Хондроитина сульфат
Анаболическое	Является субстратом для синтеза ГАГ, стимулирует синтез протеогликанов	Увеличивает содержание РНК в хондроцитах, отменяет ИЛ-1 зависимую ингибицию синтеза гиалуроновой кислоты, стимулирует синтез протеогликанов
Антикатаболическое	Ингибирует действие катаболических ферментов, активирует адгезию хондроцитов к фибронектину	Ингибирует активность лейкоцитарной эластазы, синтез коллагеназы и активность агреганазы
Противовоспалительное	Препятствует образованию супероксидных радикалов, ингибирует активность лизосомальных ферментов, снижает уровень ИЛ-1 в синовиальной жидкости, ингибирует синтез оксида азота	Подавляет стимулированный ИЛ-1 синтез простагландинов

лени и деградации суставных тканей. Глюкозамина сульфат увеличивает резистентность хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов, активирует метаболические процессы в матриксе хряща, тем самым, способствуя формированию устойчивого хряща. Считают, что неорганические сульфаты влияют на фармакологическую эффективность глюкозамина сульфата, поскольку они необходимы для синтеза ГАГ и протеогликанов.

К симптоматическим препаратам замедленного действия с доказанным эффектом относится хондроитина сульфат. Хондроитина сульфат — группа структурно подобных полисахаридов, состоящих из сульфатированных и несульфатированных остатков глюкуроновой кислоты, являющихся главным компонентом экстрацеллюлярного матрикса многих тканей, включая хрящ, кость, кожу, связки и сухожилия. Обладая тропностью к хрящу, хондроитина сульфат способен встраиваться в структуру хрящевой ткани, стимулируя ее синтез и угнетая деструкцию. В суставном хряще хондроитина сульфат поддерживает необходимое для создания нормального напряжения матрикса и коллагеновой сети осмотическое давление. Механизм действия хондроитина сульфата до конца не выяснен, однако известно, что он обладает противовоспалительным эффектом-подавляет ИЛ-1, стимулированный синтез простагландинов синовиальными фибробластами, а также ИЛ-1 зависимую ингибицию синтеза гиалуроновой кислоты, ингибирует ИЛ-1 зависимый синтез коллагеназы. Поскольку хондроитина сульфат является естественным ГАГ, расположенным в экстрацеллюлярном матриксе суставного хряща, он ингибирует свободные радикалы, способные вызвать разрушение хряща и коллагена, участвует в синтезе ГАГ и увеличивает продукцию суставной жидкости. Таким образом, хондроитина сульфат способен уменьшить коллагенолитическую активность и увеличить продукцию компонентов матрикса (табл. 7).

Отмечено положительное влияние хондроитина сульфата на кость: поддержание нормального остеогенеза за счет улучшения фосфорно-кальциевого обмена и снижения потери кальция. Хондроитина сульфат способствует реализации эффектов других симптоматических препаратов замедленного действия — препятствует разрушению гиалуроновой кислоты, усиливает проникновение в воспаленные суставы антиоксидантов и глюкозамина. Препарат обладает стимулирующим влиянием на хондроциты-вызывает увеличение РНК в хондроцитах, подавляет их апоптоз индуцированный NO, ингибирует лейкоцитарную эластазу. Подавление синтеза NO и супероксидных радикалов, вероятно, обуславливает анальгетический эффект препарата. Лечение хондроитина сульфатом приводит к значительному уменьшению болевого синдрома, улучшению функциональной способности суставов и позволяет снизить дозу принимаемых НПВП.

На фоне лечения хондроитина сульфатом отмечают уменьшение болевого синдрома, признаков воспаления, улучшение функциональной способности суставов. Препараты хондроитина сульфата хорошо переносятся больными, редко вызывают побочные эффекты. Для препаратов хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата, в длительных контролируемых исследованиях было показано замедление рентгенологического прогрессирования ОА КС, оцениваемое по темпам сужения суставной щели коленного сустава. Поскольку фармакологическое воздействие на метаболизм хряща у препаратов глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата несколько отличается, есть основания предполагать аддитивный эффект при совместном ис-

пользовании. Проводятся клинические исследования, направленные на изучение влияния сочетания препаратов, а также фиксированных комбинаций препаратов.

Помимо глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата, к хондропротекторам относятся также диацереин — ингибитор интерлейкина-1, пиаскледин — неомыляемое соединение сои и авокадо. Действующим началом пиасклидина являются негидролизующиеся соединения, полученные с помощью особой технологии, из экстрактов сои и авокадо. Отмечают эффективность препарата при остеоартрозе. Пиаскледин активно воздействует на основные проявления ОА: боль и ограничение подвижности суставов. Положительный эффект препарата опосредуется снижением спонтанной продукции хондроцитами стромелизина, интерлейкина-6, интерлейкина-8 и простагландина E₂.

Локальное лечение. Внутрисуставное введение при ОА применяют в случае развития реактивного синовита. Локальная терапия должна отвечать следующим требованиям: местно применяемый препарат должен быть эффективен при ОА; лекарственное средство не должно вызывать местных токсических и аллергических реакций, достигая при этом ткани-мишени; концентрация препарата в сыворотке крови не должна повышаться до уровня, приводящего к зависящим от дозы неблагоприятным эффектам. В случае неэффективности в течение 2 недель местное лечение можно прекратить. Хороший противовоспалительный и обезболивающий эффект отмечают при внутрисуставном введении глюкокортикостероидных препаратов (ГКС). Сустав до введения ГКС должен быть промыт физиологическим раствором, после введения препарата больной должен соблюдать постельный режим, чтобы ограничить выход лекарства из сустава вследствие усиления кровообращения. Предпочтение отдается препарату, представляющему собой комбинацию двух солей бетаметазона — натрия фосфата и пропионата, обладающих быстрым всасыванием, анальгетическим эффектом и длительным локальным действием. Кроме того, достоинством бетаметазона является наиболее низкая концентрация и наименьшая величина кристаллов ГКС, что способствует хорошей переносимости внутрисуставной инъекции и длительности эффекта. Количество инъекций ГКС в сустав не должно превышать 4 в год, а в тазобедренный сустав введение ГКС не рекомендуют.

Применяют для внутрисуставного введения дериваты гиалуроновой кислоты, которые оказывают симптомомодифицирующий (анальгетический) эффект в течение длительного времени в сочетании с улучшением подвижности суставов. Для лечения ОА применяют локальное введение анальгетиков, НПВП, препараты, содержащие местно-раздражающие и отвлекающие средства, воздействующие на поверхностные нервные окончания в виде мазей, гелей, кремов. В основе их действия лежит: стимуляция нервных окончаний в коже и околоуставных мягких тканях; высвобождение эндогенных анальгетических веществ, подобных эндорфинам и энкефалинам; снижение болевого порога за счет подавления или ослабления восприятия боли с участков воспаления, путем взаимодействия в ЦНС возбуждающих (с большого органа) и раздражающих (с места воздействия компонентов) потоков; рефлекторное расширение сосудов микроциркуляторного русла; улучшение кровоснабжения в прилежащих тканях.

Больным ОА с выраженным болевым синдромом и значительными функциональными нарушениями суставов показано ортопедическое, хирургическое лечение, включающее эндопротезирование, артроскопические манипуляции, остеотомию.

Течение

В большинстве случаев течение артроза длительное, хроническое, с медленным нарастанием симптомов. Постепенно усиливается деформация суставов за счет развития остеофитов, фиброзно-склеротических и гипотрофических изменений параартикулярных тканей. На ранней стадии артроза нарушения функции сустава обусловлены болевым синдромом и рефлекторным спазмом мышц. При прогрессировании заболевания на снижение объема движений в суставе преимущественно влияют сухожильно-мышечные контрактуры, остеофиты, внутрисуставные «свободные тела». В конечном итоге нарушение конгруэнтности суставных поверхностей, слабость сухожильно-связочного аппарата, гипотония и атрофия региональных мышц способствуют возникновению подвывихов.

Профилактика

Выявление врожденных аномалий: вывиха бедра, варусной и вальгусной установки голени, плоскостопия и др. и своевременная ортопедическая коррекция. В профессиональной деятельности необходимо исключить длительные статические и механические перегрузки суставов. Существенным условием профилактики ОА коленных суставов является нормализация избыточной массы тела.

Литература

1. Алексеева, Л. И. Медикаментозное лечение остеоартроза. Рус. мед. журн. 2002; 10, 22:996 – 1002.
2. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: рук. для практикующих врачей / В. А. Насонова [и др.]; под общ. ред. В. А. Насоновой, Е. Л. Насонова. М.: Литтера. 2003. 507 с.
3. EULAR standardized operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. Ann. Rheum. Dis. 2004;63:1172 – 1176.
4. Fels, G. Tolperisone: Evaluation of the lidocain-like activity by molecular modeling. Arch. Pharm. Med. Chem. 1996;329:171-178.
5. McAlindon, T.E., La Valley, M.P., Gulin, J.P., Felson, D.T. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a

systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA 2000; 283: 1469-1475.

6. Moore, R.A., Tramer, M.R., Carroll, D. et al. Quantitative systematic review of topically applied non – steroidal anti – inflammatory drugs. BMJ, 1998, 316:333 – 38.

7. Pendleton, A., Arden, N., Dougados, M. et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Reum Dis 2000; 59: 936-944.

8. Richy, F., Bruyere, O., Ethgen, C. et al. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis. A comprehensive Meta-analysis. Arch Int Med 2003;163:1514-1522.

9. Gottlieb, S. Warnings issued over COX 2 inhibitors in US and UK. BMJ 2005;330:9.

10. Bennett, J. S., Daugherty, A., Herrington, D., et al. The Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). Circulation. 2005;111:1713-1716.

11. Chan, T., Manson, J. E., Albert, C. M., et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, Acetaminophen, and the Risk of Cardiovascular Events. Circulation 2006;113(12):1578-1587.

12. Zhang, W., Doherty, M., Leeb, B. F. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Annals of the Rheumatic Diseases 2007;66:377-388.

13. Zhang, W., Doherty, M. EULAR recommendations for knee and hip osteoarthritis: a critique of the methodology. Br J Sports Med 2006;40:664 – 669.

14. Maheu, E., Altman, R.D., Bloch, D.A., et al. Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis of the hand: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society International. Osteoarthritis Cartilage 2006;14:303 – 322.

15. Towheed, T.E. Systematic review of therapies for osteoarthritis of the hand. Osteoarthritis Cartilage 2005;13:455 – 462.

16. Svensson, O, Malmenas, M, Fajutrao, L, Roos, EM, Lohmander, LS. Greater reduction of knee than hip pain in osteoarthritis treated with naproxen, as evaluated by WOMAC and SF-36. Ann Rheum Dis 2006;65:781 – 784.

17. Modawal, A., Ferrer, M., Choi, H.K., Castle, J.A. Hyaluronic acid injections relieve knee pain. J Fam Pract 2005;54:758 – 767.