

СОВРЕМЕННЫЕ МЕЖДУНАРОДНЫЕ И НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

ВОПРОСЫ СТРАТЕГИИ И ТАКТИКИ

В статье приведены современные международные и отечественные рекомендации по ведению больных остеоартрозом. Обсуждаются возможности уменьшения боли при ОА, влияния медленнодействующих препаратов на структуры сустава, место комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина в лечении ОА.

Ключевые слова: остеоартроз, современные рекомендации, медленнодействующие симптом-модифицирующие препараты.

N.V. CHICHASOVA, MD, Prof., Institute of Professional Education of Sechenov First Moscow State Medical University
MODERN INTERNATIONAL AND NATIONAL RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS
ISSUES OF STRATEGY AND TACTICS

The article presents the current international and domestic guidelines for the management of patients with osteoarthritis. We discuss the possibilities of pain reduction in OA, the effects of slow drugs on the structures of the joint, the place the combination of chondroitin sulfate and glucosamine in treating OA.

Keywords: osteoarthritis, current recommendations, slow-acting symptom-modifying drugs.

Остеоартроз (ОА) – одно из самых распространенных заболеваний человека, прогрессирует в синовиальных суставах с развитием хронической боли, ограничением функциональной способности пациентов, что отражается на качестве и продолжительности жизни больных и имеет несомненное социальное и экономическое значение [1–4]. Клинические симптомы ОА в целом наблюдаются более чем у 10–20% населения земного шара. В нашей стране, по данным недавнего эпидемиологического исследования в рамках межрегиональной программы «Социальные и экономические последствия РЗ» (проскринировано 76 136 человек в 12 регионах РФ), распространенность ОА составила 13,3% [5]. Наиболее частая локализация ОА – это коленные суставы, и распространенность симптоматического гонартроза составляет 24% от общей популяции людей [6], то есть имеет место более чем у 250 млн людей [7]. Учитывая увеличение среднего возраста популяции нашей планеты, ОА уже в ближайшие годы займет четвертое место по причинам инвалидности [3]. В настоящее время высокая инвалидизация больных ОА коленных суставов является причиной того, что ежегодная частота артропластических операций среди пациентов старше 65 лет в Европе составляет в среднем 0,5–0,7 на тысячу населения [8].

Основные цели терапии ОА по всем современным рекомендациям – это уменьшение боли и улучшение качества жизни больных, что должно привести к снижению потребности в обезболивающих средствах и уменьшить необходимость хирургического лечения (эндопротезирования). Согласно современной классификации

препаратов, используемых в лечении ОА [9], их подразделяют на следующие группы:

1. Симптоматические средства быстрого действия (НПВП, ацетоминофен, опиоидные анальгетики, кортикостероиды и др.), которые оказывают влияние на клинические симптомы заболевания (боль, воспаление и др.).
2. Симптом-модифицирующие средства замедленного действия (глюкозамин, хондроитин, диацереин, гиалуроновая кислота, неомыляемые соединения авокадо и сои – SYSADOA), эффект которых проявляется более медленно по сравнению с симптоматическими средствами и длится после окончания их применения. Данные фармакологические агенты обладают хондромодифицирующим действием, предупреждая деградацию суставного хряща.

Несмотря на наличие большого количества симптоматических средств быстрого действия, освобождение пациентов с ОА от боли далеко не всегда удовлетворительно. В популяционном исследовании [10], включившем 3 210 пациентов в возрасте старше 65 лет, из которых 40,7% (1 305 пациентов) к началу наблюдению сообщали о наличии постоянной боли в тазобедренном или коленном суставе, через год постоянная боль сохранялась у 76,5% больных, имевших боль год назад. Многофакторный анализ показал, что сохранение боли (т. е. отсутствие должного эффекта от проводимой терапии) достоверно связано с наличием функциональных нарушений, высоким индексом Леккена, что говорит о необходимости своевременного назначения адекватной терапии, способной замедлить прогрессирование процесса и предупредить развитие стойкой функциональной недостаточности.

Безусловно, наличие коморбидных состояний, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, практически у всех пациентов с ОА весьма затрудняет проведение анальгетической терапии [11, 12]. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) должно проводиться с учетом факторов риска развития осложнений [13]. Рекомендации назначать НПВП в минимальных эффективных дозах и короткими курсами не предохраняют от развития осложнения со стороны ЖКТ [14] и не всегда обеспечивают стабильное обезболивание.

Хорошо известно, что большинство медленнодействующих препаратов хорошо переносятся больными и в длительные сроки терапии. Однако наличие разногласий в оценке их эффективности со стороны экспертов разных стран и континентов не способствовало внедрению этих препаратов в клиническую практику как неотъемлемого компонента ведения больных ОА.

В последние годы было опубликовано много рекомендаций по ведению больных ОА: Европейской антиревматической лигой (EULAR) [15], Американским колледжем ревматологов (ACR) [16], Международным научным обществом ОА (OARSI) [17–20]. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и ОА (ESCEO) провело анализ предложений различных экспертных групп для создания консенсуса по ведению больных ОА [21]. Необходимость создания консенсуса связана с разными подходами к лечению ОА на разных континентах. Не всегда, подчас преднамеренно, рекомендовались способы лечения (в частности, медленнодействующими препаратами), подтвержденные клиническими исследованиями и данными метаанализов. Например, в рекомендациях ACR применение хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина (ГА) сульфата являлось условно рекомендуемым, а внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты не рекомендовалось. Общество ESCEO собрало 13 экспертов (11 ревматологов: 8 из Европы, 2 из США и 1 из Канады, 1 эпидемиолог, 1 клинический научный работник), которые специализируются в проведении, анализе и интерпретации клинических исследований при ОА. Таким образом, был создан алгоритм ведения больных ОА (рис. 1), в котором четко прослеживается осторожный подход к использованию НПВП, подтверждается эффективность медленнодействующих ХС и ГА, внутрисуставного введения гиалуронатов. В этом алгоритме отмечается необходимость сочетания фармакологических и нефармакологических методов ведения больных ОА и важность обучения больных ОА. Примечательно, что эксперты в настоящее время считают, что назначение медленнодействующих препаратов (хондропротекторов) должно осуществляться уже на первых этапах лечения ОА, а назначение НПВП оставлено для больных с недостаточным симптом-модифицирующим действием ХС и ГА. Предлагая парацетамол как препарат, с которого следует начинать обезболивание, авторы основывались на данных по его безопасности. Парацетамол широко рекомендовался, хотя влияние его на симптомы минимально: малое уменьшение боли [0,14;

95%CI 0,05–0,22], недостоверное влияние на скованность и функцию [19, 22, 23]. Считалось, что парацетамол безопасен и дешев, хотя было известно, что парацетамол увеличивает риск гепатопатии с достоверным повышением аминотрансфераз [17]. В последнее время накопились данные об увеличении риска осложнений со стороны ЖКТ, печени: лечение парацетамолом в дозе > 3 г/с ассоциируется с увеличением риска госпитализации из-за ЖКТ-перфораций, язв или кровотечения [HR = 1,20; 95%CI 1,03–1,40] [24]. Показано снижение функции почек у женщин при длительном употреблении или приеме > 3 г/с [OR = 2,04; 95%CI 1,28–3,24] со снижением клубочковой фильтрации >30 мл/мин [25]; повышение АД у мужчин [RR = 1,34; 95%CI 1,00–1,79] [26] и у женщин [RR = 2,00; 95%CI 1,52–2,62] [27]. Эти данные уже не позволили рассматривать парацетамол как безопасный препарат в лечении ОА. В 2016 г. был опубликован систематический обзор литературы [28]: оценена безопасность парацетамола у 665 889 больных по данным 18 880 наблюдательных исследований и было показано увеличение риска развития осложнений со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, снижение клубочковой фильтрации до 30 мл/мин, увеличения смертности у лиц, принимающих парацетамол, по сравнению с лицами, не принимающими его. В связи с этими данными комитет ESCEO в 2016 г. [28] внес изменения в алгоритм ведения больных: препаратами первой линии в лечении ОА остаются SYSADOA, а парацетамол предлагается использовать коротко, если необходимо. Кроме того, в последних рекомендациях ESCEO отмечено, что, помимо ХС и ГА, и другие SYSADOA, включая пиаскледин, диацереин и фрагменты коллагена, могут рассматриваться как потенциальное лечение ОА.

Основные цели терапии ОА – это уменьшение боли и улучшение качества жизни больных, что должно привести к уменьшению потребности в обезболивающих средствах и уменьшить необходимость хирургического лечения

Таким образом, назначение SYSADOA должно начинаться сразу после установления диагноза первичного ОА, желательно до развития необратимых структурных изменений и выраженного нарушения функции. И ХС, и ГА являются препаратами, наиболее длительно используемыми в лечении ОА. Согласно результатам многочисленных исследований хондроитин и глюкозамин оказывают умеренное или значительное воздействие на болевой синдром и функциональную подвижность суставов при ОА по сравнению с плацебо; данные препараты являются безопасными и характеризуются минимумом побочных эффектов [29–31]. Качественные многолетние РКИ продемонстрировали, помимо симптоматического действия ХС и ГА, их возможность замедлять прогрессирование сужения суставной щели при ОА [32–36]. Результаты исследований были обобщены в обзорах и метаанализах [32, 37–40].

Различия в механизме действия ХС и ГА (табл.) послужили предпосылкой для создания комбинированных препаратов с целью потенцирования взаимодополняющего действия ХС и ГА, а также реализации всего спектра механизмов их действия. По экспериментальным данным [41] совместное применение ХС и ГА гидрохлорида (ГАХ) увеличивало продукцию гликозамино-

гликанов хондроцитами на 96,6% по сравнению с 32% при монотерапии. Использование в комбинированных препаратах вместо ГА сульфата другой субстанции – ГАХ связано с его более высокой стабильностью и биодоступностью.

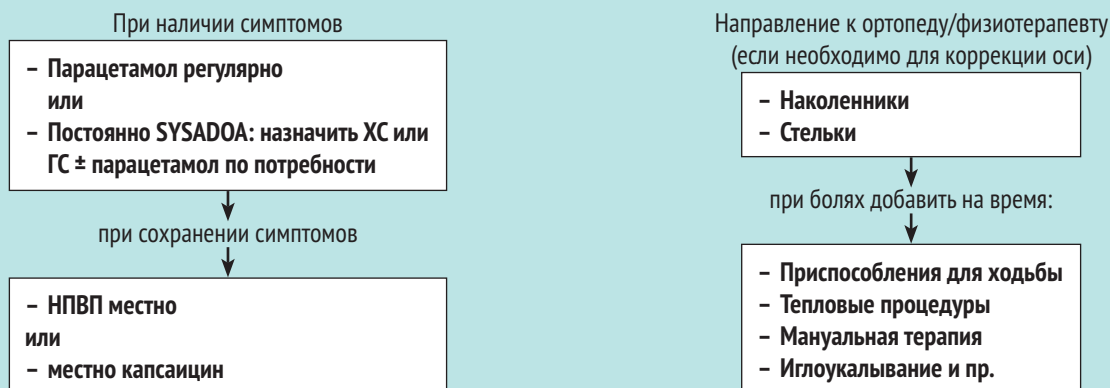
Знаменитое исследование GAIT [42] на большой группе больных показало, что комбинация ХС и ГА имеет

Рисунок 1. Алгоритм ведения больных ОА ESCEO-2014

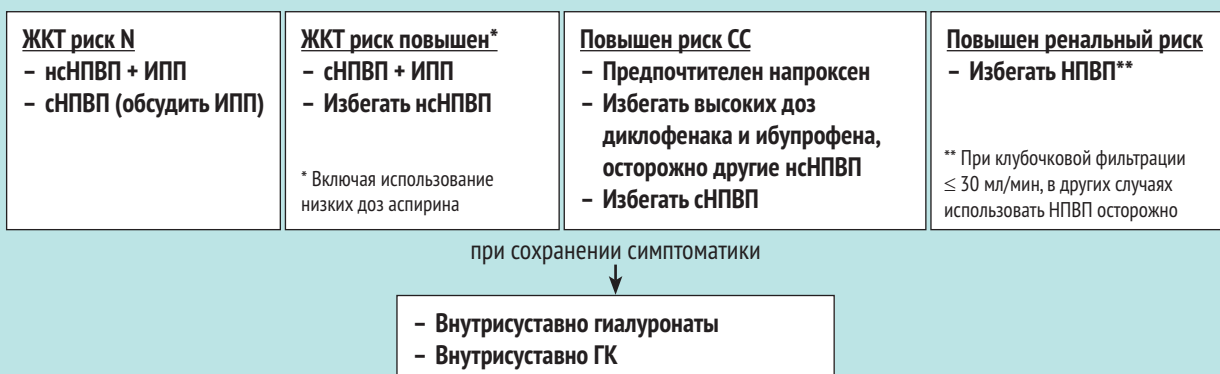
ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ И ПОЛОЖЕНИЯ

- Строго рекомендуется комбинация нефармакологических и фармакологических способов лечения
- Информация/обучение больных
- Снижение веса при его повышении
- Программа упражнений (аэробика, с нагрузкой)

ШАГ 1: начальное лечение



ШАГ 2: современные фармакологические методы лечения больных с персистирующей болью



ШАГ 3: последние фармакологические методы

- Кратковременно слабые опиоиды
- Дулоксетин

ШАГ 4: ведение поздней стадии ОА и хирургия

- при тяжелых болях и плохом качестве жизни
- Хирургическое лечение**
- при противопоказаниях – опиоидные анальгетики

SYSADOA – симптоматические медленнодействующие препараты, ХС – хондроитин сульфат, ГС – глюкозамин сульфат, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, нсНПВП – неселективные НПВП, сНПВП – селективные НПВП, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, СС – сердечно-сосудистые заболевания, ГК – глюкокортикоиды

Таблица. Различия в действии ХС и ГА

Хондроитин сульфат	Глюкозамин
Анаболическое действие	
Увеличивает продукцию протеогликанов и синтез гиалуроновой кислоты Участует в построении коллагеновых волокон Регулирует пролиферацию хондроцитов Улучшает микроциркуляцию в субхондральной кости и синовиальной оболочке Повышает биосинтез компонентов матрикса Участует в процессе минерализации кости Регулирует кальциевый баланс <i>in vitro</i> и благоприятствует процессам окостенения	Является субстратом для протеогликанов, гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты Стимулирует образование гиалуроновой кислоты в синовиальной оболочке Стимулирует синтез коллагена Стимулирует синтез гликозаминогликанов Повышает синтетическую активность хондроцитов Способствует нормализации содержания общих хондроитин сульфатов и активности щелочной фосфатазы
Антикатаболическое действие	
Уменьшает апоптоз хондроцитов Снижает процессы субхондральной резорбции Подавление активности ферментов, разрушающих хрящ (эластазы, коллагеназы, гиалуронидазы, агреканызы)	Активирует адгезию хондроцитов к фибронектину Подавляет активность металлопротеиназ (коллагеназы, фосфолипазы А2, стромелизина, агреканозина)
Противовоспалительное действие	
Ингибирует NF-κB Уменьшает экспрессию ИЛ-1β хондроцитами и синовиоцитами Ингибирует экспрессию ЦОГ-2 Снижает концентрацию С-реактивного белка Снижает ангиогенез в хрящевой и синовиальной ткани Препятствует образованию фибриновых тромбов в синовиальной жидкости и субхондральном микроциркуляторном русле	Ограничивает перемещение NF-κB в ядро Снижает выработку ИЛ-1β Блокирует образования супероксидных радикалов Подавляет активность лизосомальных ферментов

больший анальгетический эффект, чем монотерапия этими субстанциями (рис. 2). В исследовании Hochberg M. и соавт. [43] (n = 600) было показано, что комбинация ХС и ГА у больных с гонартрозом и наличием болей через 6 месяцев терапии оказывает равнозначный эффект с целекоксибом в отношении боли, скованности и улучшения подвижности (рис. 3), хотя в первые месяцы лечения анальгетический и противовоспалительный эффект целекоксиба был более выражен.

В 2-летнем исследовании Fransen M. и соавт. [44] было оценено структурно-модифицирующее действие комбинации ХС + ГА по сравнению с монотерапией ХС или ГА и плацебо. В исследование было включено 605 больных с медиальным тибео-фemorальным гонартрозом и шириной суставной щели > 2 мм. Больные были рандомизированы в 3 группы (1:1:1): получавших ГС 1 500 мг/с (n = 152), ХС 800 мг/с (n = 151) или их комбинацию (n = 151) или плацебо (n = 151). Через два года оценивалась динамика ширины суставной щели. После корректировки больных по полу, индексу массы тела, исходному состоянию суставной щели и наличию узелков Гебердена (факторы риска прогрессирования при ОА) в группе лиц, получавших комбинацию ГА и ХС, отмечено достоверно меньшее прогрессирование сужения суставной щели за два года, чем в группе плацебо (p = 0,046): среднее изменение ширины 0,10 мм (95%CI 0,002–0,20) (рис. 4). Достоверное влияние на структурные повреждения в

группах, получавших монотерапию, не отмечено. В исследовании подтверждена высокая безопасность ГА и ХС – только в 6% случаев лечение было прекращено из-за НЯ, возможно связанных с приемом препаратов.

Еще в одном недавнем исследовании [45] оценено структурно-модифицирующее действие комбинации ГА и ХС у 600 больных гонартрозом, лечившихся в четырех медицинских центрах в течение 24 месяцев с проведением рентгенографии и МРТ коленных суставов к началу, через 12 месяцев и к концу исследования. На этапах исследования оценивался размер суставной щели и объем хряща в разных отделах сустава. Большинство больных имели высокий уровень боли по счету WOMAC к началу наблюдения. Все пациенты были разделены на 2 большие группы по 300 человек: получающие или не получающие НПВП или анальгетики. У пациентов, получавших НПВП и анальгетики, была достоверно большая выраженность боли (p < 0,001), скованности (p < 0,001) и функциональных нарушений (p < 0,001) по индексу WOMAC. В этой группе отмечалась и меньшая величина

суставной щели (p = 0,01) и меньший объем хряща в медиальных отделах коленного сустава (p = 0,01–0,005). То есть в группе больных, получавших НПВП/анальгетики, отмечалось более тяжелое течение болезни к началу исследования. Каждая из этих групп была далее разделена на 2 подгруппы: получающие или не получающие комбинацию ГА и ХС. Подгруппы больных без НПВП/анальгетиков не различались по возрасту, полу, индексу массы тела, тестам WOMAC и KOOS и по данным рентгена

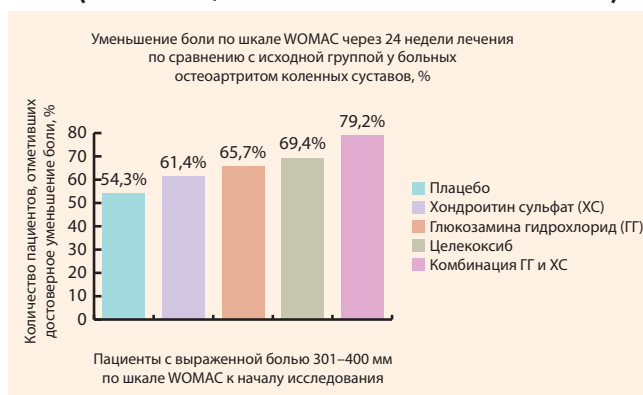
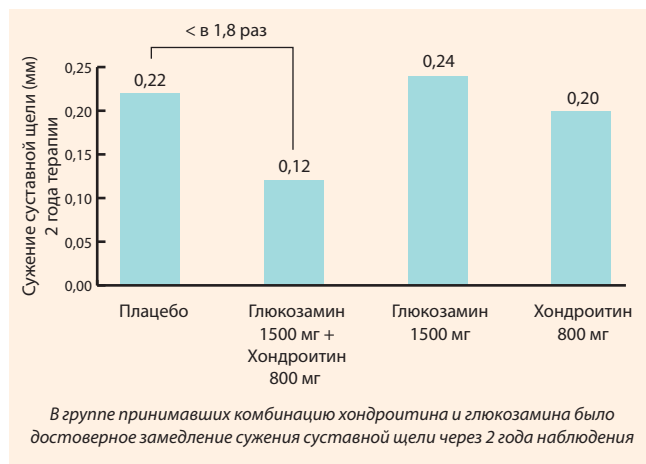
Рисунок 2. Оценка симптоматического эффекта: влияние на боль – WOMAC через 6 месяцев терапии в исследовании GAIT (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial)

Рисунок 3. Сравнение эффективности комбинации глюкозамина и хондроитина с целекоксибом у пациентов с гонартрозом

и МРТ. У больных, получавших НПВП/анальгетики и ГА + ХС, достоверно меньше был индекс массы тела, шкалы боли и функции теста WOMAC, достоверно больше индекс KOOS по всем 3 шкалам. Величина суставной щели и объем хряща достоверно не различались во всех подгруппах.

Через 24 месяца в подгруппе больных без НПВП/анальгетиков, но получавших ГА + ХС, зарегистрирована достоверно меньшая потеря объема хряща в центре плоскости медиальных отделов коленного сустава ($p = 0,007$). Наряду с этим, в подгруппе больных с исходно более тяжелым течением ОА (+НПВП/анальгетики), получавших комбинацию ГА и ХС, тоже отмечалась достоверно меньшая потеря хряща по всей плоскости сустава через 12 месяцев ($p = 0,05$) и в центре плоскости через 24 месяца ($p = 0,05$). При этом достоверных различий во всех четырех подгруппах в изменении величины суставной щели при рентгенографии не было получено ($p = 0,65-0,99$). Это исследование показало, что использование комбинации ГА и ХС у больных с исходно более агрессивным течением ОА и тенденцией к более быстрому прогрессированию позволяет предотвратить потерю хряща.

Рисунок 4. Оценка структурно-модифицирующего эффекта комбинации глюкозамина и хондроитина сульфата

Таким образом, на современном этапе не оспаривается возможность медленнодействующих препаратов уменьшать симптомы ОА, а также оказывать структурно-модифицирующее действие, предотвращая потерю объема хряща. В проекте национальных рекомендаций по лечению ОА [46] указаны основные цели лечения:

- обеспечить понимание больным своего заболевания и умение управлять им: изменение образа жизни, применение физических упражнений, поддерживающих функцию суставов, защита суставов;
- уменьшить боль;
- улучшить функциональное состояние суставов и предотвратить деформации суставов и инвалидизации больного;
- улучшить качество жизни больных;
- предотвратить дальнейшее разрушение суставного хряща;
- избежать побочных эффектов фармакотерапии и обострения сопутствующих заболеваний.

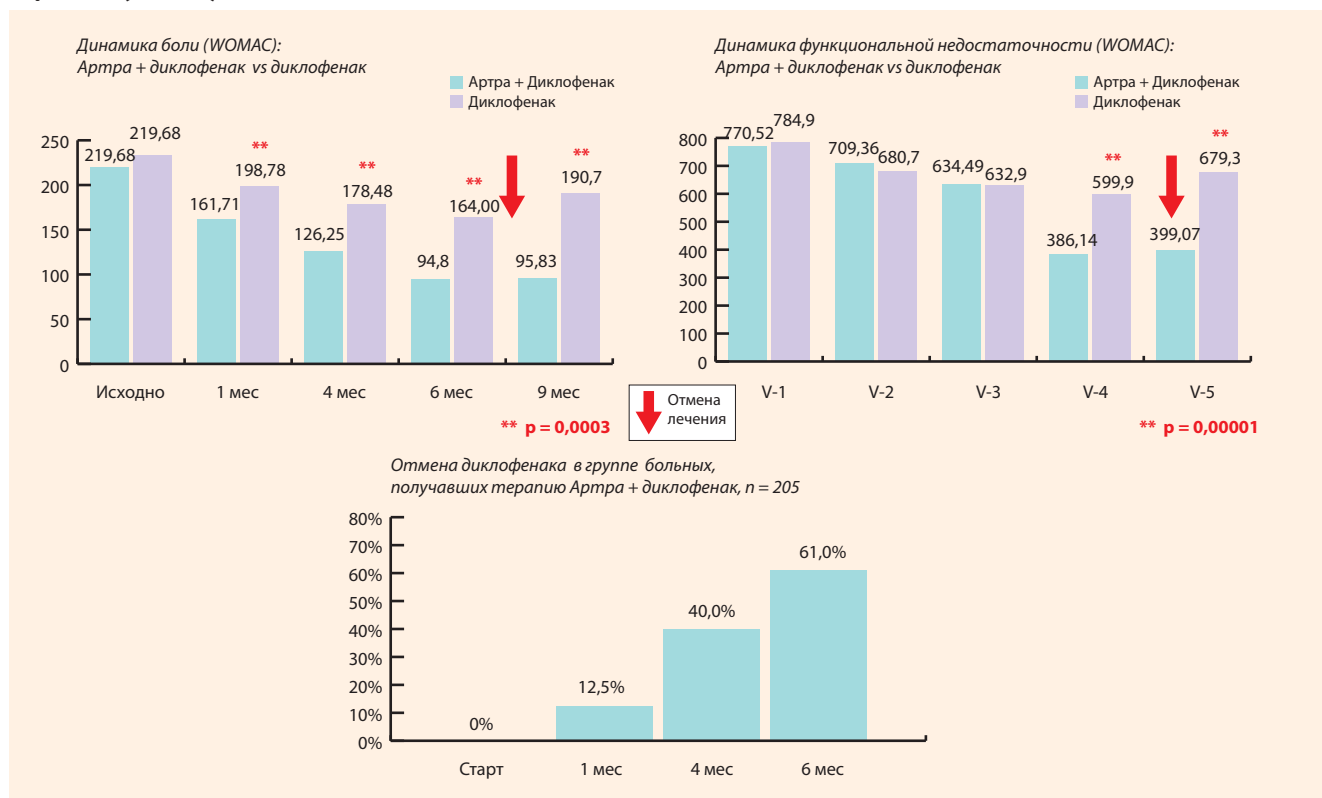
Отмечено, что лечение ОА должно быть комплексным и включать нефармакологические, фармакологические и хирургические методы.

Симптоматическая терапия включает использование препаратов быстрого действия: при слабых и умеренных болях – применение парацетамола в минимально эффективной дозе, но не более 3 г/с (максимальная разовая доза не более 350 мг). При неэффективности парацетамола либо при сильной боли в суставе лечение начинают с НПВП с учетом факторов риска развития нежелательных явлений. НПВП рекомендовано применять в минимально эффективной дозе и в минимально короткие сроки.

Симптоматические препараты замедленного действия (ХС, ГА, диацереин, пиаскледин) рекомендуется использовать в лечении ОА с учетом доказанного их позитивного действия на симптомы ОА и предварительных данных о возможности структурно-модифицирующего действия. Производные гиалуроната применяют для внутрисуставного введения для уменьшения боли.

Национальные рекомендации опираются не только на зарубежный опыт фармакотерапии ОА, но и на отечественный опыт применения SYSADOA.

Рисунок 5. Влияние комбинации ХС и ГА (препарат Артра) на боль и функцию суставов у больных с ОА коленных суставов (n = 375)



В РФ в течение многих лет оценивалась не только эффективность комбинации ХС и ГА в отношении симптомов ОА, но и течение коморбидных состояний при проведении анальгезирующей терапии. Эффективность комбинации ХС и ГАХ (препарат Артра) была продемонстрирована в открытых рандомизированных клинических

исследованиях, в том числе и в многоцентровых [47–50]: было показано достоверно большее уменьшение боли и улучшение функции суставов, чем при приеме диклофенака (рис. 5), продолжение сохранения достигнутого улучшения после отмены терапии в течение 3 месяцев, а также уменьшение потребности в приеме НПВП (отмена диклофенака за 6 месяцев у 61% больных).

Эффективность Артры была оценена и в международном многоцентровом исследовании у 8 598 больных с неспецифической болью в нижней части спины [51] (рис. 6), показавшем достоверное уменьшение боли в покое и при движении за 3 месяца лечения, достоверное уменьшение выраженности нарушения функции (по индексу Освестри), а также уменьшение потребности в НПВП: НПВП использовали 63,4% пациентов в начале исследования, и только 7,4% больных через 3 месяца лечения Артрой (p < 0,0001).

Возможность отмены НПВП очень важна для больных ОА с учетом возможности негативного влияния на течение сопутствующих заболеваний. С одной стороны, боль при ОА не только ухудшает качество жизни

Рисунок 6. Эффективность Артры в комплексной терапии неспецифической хронической боли в нижней части спины (данные открытого проспективного обсервационного исследования, n = 8 598 пациентов, 2012–2013 гг.)

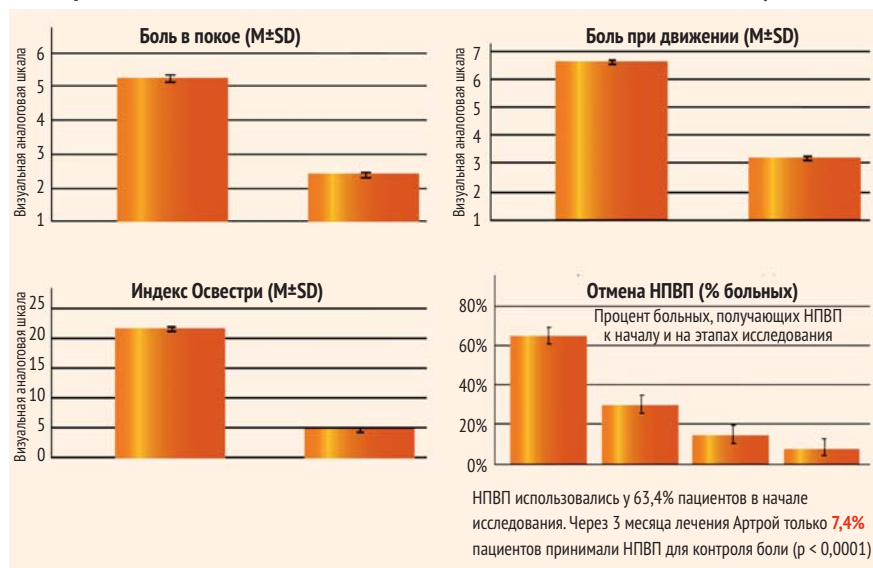
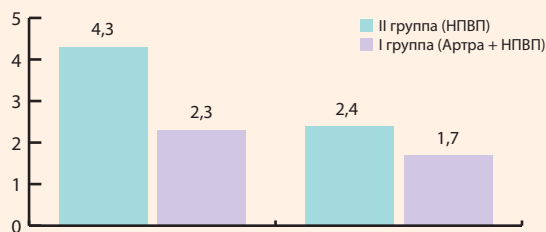
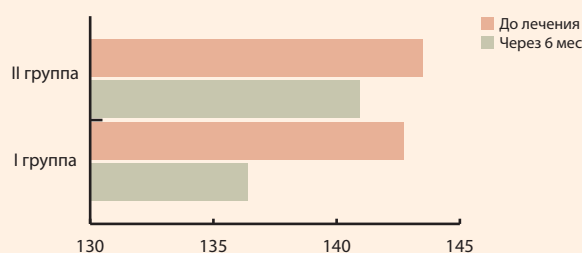


Рисунок 7. Включение Артры в комплексную терапию 30 больных (группа I) с дегенеративными заболеваниями периферических суставов и позвоночника на фоне соматической патологии улучшает состояние сердечно-сосудистой системы по сравнению с 30 больными (группа II), не получавшими Артру (данные открытого рандомизированного клинического исследования)

Результаты Холтеровского мониторинга через 6 месяцев терапии (частота приступов стенокардии)



Динамика САД у пациентов за 6 месяцев терапии



больных ОА, но и коррелирует с уменьшением продолжительности их жизни даже в большей степени, чем наличие сопутствующих потенциально urgentных заболеваний (ИБС, артериальная гипертензия и др.) [52]. С другой стороны, прием НПВП может вызвать НПВП-гастропатию, усугубляет течение АГ, уменьшает эффективность антигипертензивной терапии, может усугубить застойную сердечную недостаточность (ЗСН) [53–56]. Помимо возможности уменьшить частоту нежелательных реакций при использовании НПВП у больных ОА, имеется еще ряд возможностей положительного эффекта терапии SYSADOA при ОА. Использование медленнодействующих препаратов может оказывать эффект и в отношении сопутствующей патологии, что связано с механизмами действия ГА и ХС. Непосредственно или косвенно ГА играет роль в формировании суставных поверхностей, сухожилий, связок, синовиальной жидкости, кожи, костной ткани, ногтей, клапанов сердца, кровеносных сосудов и слизистой секреции пищеварительных, дыхательных и мочевых трактов. ХС способен влиять на фактор ядерной транслокации NF-κB, эффекты которого в отношении развития воспаления через повышение выработки провоспалительных цитокинов, повреждения различных тканей через увеличение экспрессии энзимов (pNOS, циклооксигеназы 2-го типа, металлопротеаз) хорошо известны.

Назначение SYSADOA должно начинаться сразу после установления диагноза первичного ОА, желательно до развития необратимых структурных изменений и выраженного нарушения функции

Показано, что ХС подавляет ядерную транслокацию Nf-κB при атеросклерозе, сочетающемся с развитием воспаления в суставе [57]. После выявления возможности ХС предупреждать ядерную транслокацию Nf-κB в гепатоцитах [58] было высказано предположение, что ХС может быть эффективен и болезнях, протекающих с высоким содержанием фактора Nf-κB (атеросклероз, болезнь

Альцгеймера, диабет, болезнь Паркинсона и др.). Действительно, в эксперименте *in vivo* было показано, что ХС снижает уровень оксигенных радикалов и выработку ФНО-α в астроцитах, что может быть использовано в лечении болезней ЦНС.

В отечественном открытом исследовании [59] было показано, что назначение Артры 30 больным, поступившим в терапевтический стационар и имеющим сопутствующий ОА, положительно сказывается на течении ИБС и АГ (рис. 7) по сравнению с сопоставимой группой из 30 стационарных больных, в лечение которых препарат Артра не был добавлен.

Представляется необходимым накопление и обобщение данных об эффективности хондропротекции в отношении сопутствующих заболеваний, что должно сказаться на качестве ведения больных терапевтического профиля.

Особая роль в патогенезе ОА принадлежит оксиду азота (NO), который способен ингибировать синтез макромолекул хряща, увеличивать активность MMP матрикса, увеличивать количество простагландинов и лейкотриенов, уменьшать выработку противовоспалительных цитокинов, способствовать апоптозу хондроцитов [60]. Однако оксид азота, выделяющийся при эволюции различных изоформ NO синтетазы (eNOS, iNOS, nNOS), участвует в регуляции функции различных органов и систем. В ЖКТ NO является важным регулятором секреции слизистой желудка и кишечника. В норме под влиянием nNOS и eNOS продукция NO низка. Под влиянием же iNOS концентрация NO резко возрастает и оксид азота участвует в развитии патофизиологических процессов и формировании воспалительных процессов в ЖКТ [61]. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, такие как гиперхолестеринемия, гипертензия, сахарный диабет и атеросклероз, также увеличиваются при изменении баланса супероксидов в стенке сосудов. Возникновение оксидативного стресса ассоциируется с дисфункцией eNOS [62–64]. Так что возможность ХС влиять на NO может не только реализоваться в подавлении индуцированного апоптоза хондроцитов [65], но и оказывать положительное воздействие и на течение сопутствующей патологии. Создана

ПРИ БОЛЯХ В СПИНЕ И СУСТАВАХ



РУ ПН014829/01 от 20.12.2007

АРТРА® ARTRA®

Хондроитин сульфат натрия 500 мг
Глюкозамина гидрохлорид 500 мг

ПОДДЕРЖКА СУСТАВОВ ЛЕГКОСТЬ ДВИЖЕНИЯ

- ✓ Препятствует разрушению хряща¹
- ✓ Уменьшает воспаление и боль²⁻³
- ✓ Уменьшает потребность в НПВП

Курс приема: 3 недели по 2 таблетки, затем по 1 таблетке в течение нескольких месяцев



UNIPHARM

1. Как повысить безопасность и эффективность «антиартрозной» терапии у пациентов с соматической патологией/А.В. Наумов и др.//Российский медицинский журнал. – 2007. – №26. – С.1-8
2. Применение комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида при неспецифических болях в нижней части спины в реальной клинической практике / Л.И. Алексеева и др. // Manage pain. – Август 2015. – № 3. – С. 19-22.
3. Комбинированный препарат «Артра» при лечении остеоартроза/Алексеева Л.И.// Терапевтический архив. – 2005. – №11. – С.69-75.

Представительство Корпорации «Юнифарм, Инк.» (США): 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. Б, тел./факс +7 495 995 7767. www.unipharm.ru, www.artra.info

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

еще одна лекарственная форма препарата Артра – Артра MSM форте, в состав которой, помимо ХС (400 мг) и ГА (500 мг), входят гиалуроновая кислота (10 мг) и антиоксидант – метилсульфанилметан (МСМ) 300 мг. Антиоксиданты способны увеличивать продукцию гликозаминогликанов, что было показано на культуре хондроцитов [66]. МСМ обладает и противовоспалительной активностью [67].

Эффективность комбинации ХС и ГАХ была продемонстрирована в открытых рандомизированных клинических исследованиях: было показано достоверно более выраженное уменьшение боли и улучшение функции суставов, чем при приеме диклофенака, сохранение достигнутого улучшения после отмены терапии в течение 3 месяцев, а также уменьшение потребности в приеме НПВП

Была оценена возможность МСМ влиять на симптомы ОА [68]: в исследование были включены 50 мужчин и женщин в возрасте 40–76 лет с ОА коленных суставов, пациенты получали 3 г МСМ или плацебо дважды в день на протяжении 12 недель. По окончании исследования у пациентов, получавших МСМ, было отмечено значительное уменьшение WOMAC боли и физической функции ($p < 0,05$), а также улучшение повседневной жизненной активности при оценке по шкале SF-36 ($p < 0,05$). Такие же данные были получены Paginis Т.А. с соавт. [69] в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом

исследовании, включившем 100 пациентов с гон- и коксартрозом (50 пациентов) и группу плацебо (50 пациентов). Доза MSM составляла 6 г в день или плацебо в течение 26 недель. По сравнению с плацебо MSM показал достоверное уменьшение всех шкал WOMAC ($p < 0,05$), а также улучшение дневной активности по SF-36 ($p < 0,05$). В другом 12-недельном исследовании было показано, что комбинация МСМ и ГА дает больший эффект в отношении боли, припухлости и функции, чем применение только МСМ 1 500 мг/с или ГА 1 500 мг/с [70].

Роль гиалуроновой кислоты (ГК) для сохранения хряща, нормальных свойств синовиальной жидкости хорошо известна. В препарате Артра MSM форте содержится гиалуроновая кислота; причем в специальных исследованиях доказано, что высокая молекулярная масса ГК, принятая перорально, может достигать периферических тканей, в том числе суставов и кожи [71]. Есть данные, что ежедневный прием ГК (80 мг/с) в течение 8 недель улучшает качество жизни (по опроснику SF-36) у взрослых людей с ОА коленных суставов [72], а прием ГК (200 мг/с) в течение 12 месяцев уменьшает выраженность симптомов при гонартрозе [73]. В отечественном краткосрочном исследовании [74] при сравнении эффективности препаратов Артра и Артра MSM форте отмечено только несколько более раннее улучшение функции больного (по тесту «встань и иди») при использовании Артра MSM форте. С учетом усиления оксидативного стресса с возрастом и его роли в патогенезе ОА использование антиоксидантов в лечении этой группы пациентов вполне оправданно.



ЛИТЕРАТУРА

1. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*, 2011, 377: 2115-2126.
2. Насонов Е.Л. (ред.) Ревматология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015, 720 с.
3. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull Health Organ*, 2003, 81: 646-656.
4. Murray CJ, Vos T, Lozano R et al. Disability-adjusted life-years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, 380: 2197-2223.
5. Галушко Е.А., Большакова Т.В., Виноградова И.Б. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практ. Ревматология*, 2009, 1: 11-17.
6. Pereira D, Peleteiro D, Araujo J et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, 19: 1279-1285.
7. Vos T, Flaman AD, Naghavi M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, 380: 2163-2196.
8. Juni P, Dieppe P, Donovan J et al. Population requirement for primary knee replacement surgery: a cross-sectional study. *Rheumatol (Oxf)*, 2003, 42: 516-21.
9. Jordan KM, Arden NK, Doherty M. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*, 2003, 62: 1145-1155.
10. Dawson J, Linsell L, Zondervan K et al. Impact of persistent hip or knee pain overall health status in elderly people: a longitudinal population study. *Arthr Care Res*, 2005, 53: 368-374.
11. Верткин А.Л., Алексеева Л.И., Наумов А.В. и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. *ПМЖ*, 2008, 16(7): 33-37.
12. van Dijk GV, Veenhof C, Schelleviset S, et al. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskeletal Disord*, 2008, 9: 95.
13. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и соавт. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2015. 36 с.
14. Helin-Salmivaara A et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population. *Scand J Gastroenterology*, 2007, 428: 923-932.
15. Jordan KM, Arden NK, Doherty M. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*, 2003, 62: 1145-1155.
16. Hochberg MC, Altman RD, April KT et al. American College of Rheumatology 2012 recommendation for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res*, 2012, 64: 465-474.
17. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage*, 2007, 15: 981-1000.
18. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, 16: 137-62.
19. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendation for the management of hip and knee osteoarthritis, part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18: 476-499.
20. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC et al. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22: 363-388.
21. Bruyere O, Cooper CC, Pelletier J-P et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Sem Arthr Rheum*, 2014, 44: 252-263.