РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТЕОАРТРОЗА

Е.Г.Зоткин

Медицинская академия последипломного образования, Городской ревматологический центр, Санкт-Петербург

Резюме

Представлены краткие сведения по проблеме современного медикаментозного лечения ОА, включая простые аналгетики, НПВП и хондропротективные препараты. Приведены данные клинического исследования препарата АРТРА® в сочетании с диклофенаком (31 чел.) в сравнении только с диклофенаком (31 чел.) при гонартрозе II - III стадии. АРТРА® назначался по 2 капс./сут в течение 1-го мес., затем - по 1 капс./сут в течение 5 мес. Диклофенак назначался исходно всем больным в средней терапевтической дозе.

Показан преимущественный эффект сочетания АРТРА® с диклофенаком по сравнению с изолированным приемом диклофенака в отношении интенсивности уменьшения болевого синдрома по ВАШ и WOMAC, а также по динамике функционального индекса WOMAC. Отмечена хорошая переносимость АРТРА®.

Ключевые слова: *остеоартроз, лечение, АРТРА®, диклофенак*

Остеоартроз (ОА) является самым распространенным заболеванием суставов и одной из самых частых причин ограничения физической активности людей пожилого возраста. В целом по России примерно 20% населения достигло своего 65-летия, и именно эта возрастная группа имеет высокий риск развития ОА, доля которого среди всех ревматических заболеваний составляет около 60-70%.

ОА - это хроническое заболевание суставов, проявляющееся болью, постепенным развитием деформаций и нарушением функции суставов, вызванное генерализованной и прогрессирующей потерей суставного хряща и сочетающееся с ремоделированием и склерозом субхондральной кости, а также формированием субхондральных кист и остеофитов. В литературе можно встретить другие определения ОА, но все они включают такие общие характеристики заболевания, как боль в суставах, нарушение функции, потеря хряща.

Совсем недавно в амбулаторной практике диагноз ОА редко фигурировал в качестве основного. Как правило, участковый терапевт на первое место выносит заболевания других органов и систем, а ОА рассматривается как сопутствующая патология. В связи с этим оценить распространенность данного заболевания не представлялось возможным.

По данным медицинского инфмормационно-аналитического центра в Санкт-Петербурге показатель общей заболеваемости ОА в 2004 г. составил 30,6 случаев на 1000 взрослого населения.

Рассмотрим некоторые основные проблемы, связанные с лечением ОА, с которыми сталкивается участковый врач или ревматолог в своей практике (табл. 1).

Главной причиной обращения пациента к врачу является боль в суставах. В связи с этим основная задача и обязанность врача - уменьшить острую или хроническую боль, применяя все доступные фармакологические и нефармакологические способы.

Как правило, ОА развивается у лиц пожилого возраста, уже имеющих целый ряд хронических заболеваний (сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного и мочеполового трактов и т.д.). Лечение болевого синдрома в условиях полиморбидности существенно ограничивает применение лекарственных средств и немедикаментозных способов терапии.

Больные ОА, обратившиеся с этими жалобами к врачу-специалисту, чаще всего уже получают лекарства по поводу других хронических заболеваний. В такой ситуации врач вынужден принимать решение о целесообразности назначения новых лекарственных препаратов. Полифармация (полипрагмазия) - достаточно распространенное явление у больных ОА.

В условиях полифармации и с учетом пожилого возраста больных ОА увеличивается вероятность развития нежелательных побочных реакций. Например, в литературе достаточно подробно освещаются вопросы, связанные с неблагоприятным действием некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), широко используемых для купирования болевого синдрома, не только на желудочно-кишечный тракт, но и на сердечно-сосудистую систему.

Стоимость лечения ОА с учетом комплексного подхода (физиотерапия, аналгетики, хондропротекторы, сосудистая терапия, общеукрепляющая, диетотерапия у лиц с повышенной массой тела, лечебная физкультура и т.д.) остается достаточно высокой.

Сегодня отсутствуют какие-либо четкие клинические или рентгенологические критерии прогноза ОА. Так, на основании анализа рандомизированных клинических исследований было показано, что лишь у 10% больных отмечалось стойкое улучшение состояния, в половине случаев заболевание носило прогрессирующий характер.

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ЛЕЧЕНИЕМ ПАЦИЕНТОВ С ОА

☒	Утрата или ограничение физической активности
☒	Лечение боли
☒	Полиморбидность
☒	Полипрагмазия
☒	Частое развитие побочных эффектов
☒	Высокая стоимость лечения
☒	Отсутствие прогностических критериев ОА

Таким образом, для определения индивидуальной лечебной тактики пациенту с ОА должны быть проведены комплексное обследование с учетом сопутствующей патологии, оценка риска сердечно-сосудистых событий (инсульт, инфаркт), оценка скорости прогрессирования ОА на основании клинических и рентгенологических данных.

Клиническая картина болевого синдрома

Боль при ОА имеет настолько специфические черты, что врач в ряде случаев ставит предварительный диагноз на основании жалоб пациента и объективного обследования. Однако при различных вариантах течения заболевания лечебная тактика может иметь свои особенности. Каковы же основные проявления болевого синдрома при ОА?

- Боль "механического" характера: усиливается или возникает при повышенной нагрузке на пораженный сустав. Чаще всего она локализуется в крупных суставах нижних конечностей - коленных, тазобедренных, голеностопных во время или после ходьбы, длительного пребывания на ногах, спортивных мероприятий, при подъеме тяжестей и т.д., но может появлять-

Адрес: 1198215, г. Санкт-Петербург, МА ПО
Тел. (812) 310-78-51

ся не только в крупных, но и мелких и средних суставах. После отдыха механическая боль исчезает или значительно уменьшается.

● Боль "стартового" характера пациент испытывает в начале движений в пораженном суставе. Для того чтобы уменьшить боль, пациенту приходится "разрабатывать" сустав в течение определенного времени, как правило нескольких минут.

● В ряде случаев больной ОА может испытывать "блокадные" боли, которые возникают внезапно и носят острый характер. Происходит "заклинивание" сустава, когда человек не может совершить никакие движения в пораженном суставе и нагружать его в связи с интенсивными болями. Чаще всего "блокадные" боли возникают в коленных и тазобедренных суставах, через некоторое время в этих суставах может развиваться воспаление.

● Часто боль может иметь отраженный характер, в таком случае пациенты могут жаловаться на боли не в суставах, а в околосуставных мягких тканях, прилегающих к суставу, или костях.

● При ОА боль может носить воспалительный характер. В американской литературе чаще используется термин остеоартрит, что подчеркивает присутствие воспаления в суставе. Длительный воспалительный процесс способствует хронизации боли: боль становится постоянной, ведет к ограничению движений в суставах, атрофии прилегающих мышц и сопровождается утренней скованностью.

● Часто при ОА крупных суставов наблюдается такой симптом, как крепитация. Это характерный "хруст", возникающий при активных или пассивных движениях в пораженном суставе. Крепитация может сопровождаться болевыми ощущениями.

Общие принципы лечения ОА

Успехи в лечении ОА зависят от многих обстоятельств, однако практические врачи должны соблюдать основные принципы:

1. Лечение должно быть многокомпонентным и включать применение лекарственных препаратов, физических, хирургических методов лечения и дополнительное проведение комплекса профилактических общеукрепляющих мероприятий.
2. Эффективность лечения зависит от того, на каком этапе развития заболевания начата терапия и какова ее продолжительность. Нерегулярные занятия лечебной физкультурой и эпизодический прием обезболивающих препаратов могут привести лишь к усугублению болезни.
3. При планировании комплексной терапии необходимо учитывать весь спектр сопутствующих заболеваний, которые могут иметься у пациента к моменту развития признаков ОА. Так, лечебные возможности будут существенно ограничены у больных с гипертонической болезнью, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, варикозным расширением вен нижних конечностей, осложнившимся тромбозами, и многими другими заболеваниями внутренних органов.

В целом весь комплекс лечебных мероприятий при ОА можно представить в следующем виде (табл. 2).

Основными критериями эффективности проводимой терапии являются купирование болевого синдрома и восстановление функциональной активности пациента.

Краткая характеристика лекарственных средств для лечения остеоартроза

Простые аналгетики

Одним из самых известных и достаточно безопасных препаратов для обезболивания является парацетамол. Препарат оказывает выраженное обезболивающее и жаропонижающее действие, однако противовоспалительный эффект его невелик. Парацетамол наиболее эффективен при наличии боли в суставах без явных признаков воспаления. Препарат быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и начинает действовать через 30-60 мин., но продолжительность его действия ограничивается 4-6 часами, поэтому требуется 4-6-кратный прием в течение дня. Разовая доза препарата составляет 500-1000 мг, суточная доза может достигать 4000 мг. Побочные действия встречаются редко, в чем и заключается главное преимущество парацетамола перед другими аналгетиками.

Существуют другие препараты, относящиеся к группе простых аналгетиков, которые по своему обезболивающему эффекту превосходят парацетамол. Это, прежде всего, трамал (или трамадол), залдиар (комбинация трамала и парацетамола). Оба эти лекарственные средства не относится к группе наркотических аналгетиков и по своей безопасности сопоставимы с парацетамолом.

Анальгин (баралгин, пенталгин) не должны применяться в качестве обезболивающего средства при ОА, так как оказывают выраженное токсическое действие на многие органы и ткани.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Эта группа лекарственных препаратов состоит из более чем 20 наименований, которые по химической структуре подразделяются на несколько групп. НПВП обладают двумя основными эффектами - обезболивающим и одновременно противовоспалительным. Поэтому НПВП особенно показаны при ОА, протекающем с явлениями воспаления. В настоящее время механизмы противовоспалительного и обезболивающего эффектов НПВП хорошо изучены. Эти лекарства подавляют активность одного из основных ферментов (циклооксигеназы-2 - ЦОГ-2), участвующего в формировании воспалительной реакции. Однако это положительное свойство НПВП может иметь обратную сторону: препараты по такому же механизму подавляют синтез циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) фермента, осуществляющего цитопротекцию. Таким образом, применение НПВП одновременно с противовоспалительным эффектом повышает риск развития побочных действий. Именно это противоречие создает предпосылки для создания новых НПВП, обладающих наименьшей токсичностью. С этой целью были синтезированы НПВП, которые преимущественно блокируют действие ЦОГ-2 (селективные ингибиторы ЦОГ-2) и существенно не влияют на продукцию ЦОГ-1. Они могут вызывать те же побочные эффекты, что и неселективные НПВП, однако риск возникновения тяжелых осложнений при их применении намного ниже.

Условно все НПВП можно разделить на две большие группы по длительности противовоспалительного эффекта: короткоживущие (до 6 часов) и длительноживущие (более 6 часов) (табл. 3).

Соответственно, короткоживущие НПВП назначают 2-3 раза в день, длительноживущие 1-2 раза.

Предпринимались попытки классифицировать НПВП по

Таблица 2

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРОЗА

Физические (снижающие нагрузку на суставы)	**Фармакологические (лекарственные)**	**Хирургические**
1. Обучение пациентов и их социальная поддержка 2. Общеукрепляющие упражнения, направленные на повышение мышечной силы 3. Применение вспомогательных средств (костыли, трости, стельки и т.д.) 4. Снижение избыточной массы тела	1. Системное применение: ● простых аналгетиков ● НПВП 2. Внутрисуставное введение: ● глюкокортикоидов ● гиалуроновой кислоты 3. Хондропротекторы внутрь ● Глюкозамин сульфат, гидрохлорид ● Хондроитин сульфат	1. Эндопротезироваие 2. Остеотомия

силе противовоспалительного действия, однако они оказались тщетными.

Отдельно следует обсудить вопрос о побочных эффектах или осложнениях НПВП. Можно выделить две группы побочных эффектов: тяжелые (жизнеугрожающие) и нетяжелые (табл.4).

Таблица 3

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ НПВП В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ

Короткоживущие (до 6 часов)	Длительноживущие (более 6 часов)
Аспирин	Пироксикам
Диклофенак (вольтарен)	Напроксен
Ибупрофен	Мелоксикам (мовалис, мелокс)
Кетопрофен (кетанал, флексен)	Целекоксиб (целебрекс)
Нимесулид	Ацеклофенак (аэртал)
Этодолак	Лорноксикам (ксефокам)
Кеторолак	
Индометацин	

В зависимости от преобладания воспалительных или невоспалительных (дегенеративных) проявлений ОА лечебная тактика будет различаться. Например, если в клинической картине превалируют признаки воспаления (утренняя скованность, припухлость суставов и т.д.), то наиболее эффективными препаратами являются НПВП (местно и системно) и/или глюкокортикоиды (внутрисуставно или параартикулярно). Если эти явления отсутствуют, то для купирования болевого синдрома назначаются преимущественно прямые аналгетики или НПВП с выраженным аналгетическим действием (кетопрофен, ксефокам).

Таблица 4

ВОЗМОЖНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НПВП

Тяжелые	Нетяжелые
• Язвы слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (желудка и 12-перстной кишки) • Желудочно-кишечные кровотечения • Перфорация язв	• Аллергическая сыпь, дерматит • Интерстициальный нефрит • Боли в области желудка, кишечника, токсический гепатит • Повышение артериального давления, нарушения сер дечного ритма, миокардио дистрофия

Хондропротекторы для приема внутрь

Данное направление в лечении ОА основано на применении препаратов, в состав которых входят естественные компоненты хрящевого межклеточного матрикса - соли глюкозамина (сульфат или гидрохлорид) и хондроитина сульфат, гиалуроновая кислота. Эти препараты относят к хондропротекторам. Широкое применение хондропротекторов в клинической практике показало, что они способны оказывать не только симптоматическое действие (уменьшение болей, улучшение функции суставов), но при длительном приеме замедляют прогрессирование ОА (структурно-модифицирующее действие).

История применения хондропротекторов в ревматологической практике охватывает всего около 10-15 лет. Одни исследователи показали, что хондропротекторы, в состав которых входит хондроитин сульфат, оказывают положительный эффект при ОА крупных суставов (коленных, тазобедренных); другие, независимо от первых, доказали эффективность хондропротекторов, содержащих соли глюкозамина. Однако клинического улучшения как в первом, так и втором случаях удавалось добиться не более чем у 2/3 пациентов. Причем предсказать, какой их двух видов препаратов окажет лучший эффект у конкретного пациента, не представлялось возможным. Подход к назначению различных хондропротекторов оставался эмпирическим. С целью повышения эффективности хондропротективной терапии были созданы комбинированные препараты, которые содержат в одной капсуле (таблетке) сразу оба действующих вещества - хондроитин сульфат и глюкозамин (гидрохлорид или сульфат).

В настоящее время в перечень лекарственных препаратов, рекомендованных для лечения ОА (EULAR, 2003), включены различные хондропротекторы. Их способность модифицировать структуру хряща была доказана в серии крупных рандомизированных клинических исследований. Однако остается нерешенным ряд вопросов. Каким препаратам из группы хондропротекторов следует отдавать предпочтение - комбинированным или состоящим из одного компонента? Какова должна быть длительность непрерывного лечения? Какая доза солей глюкозамина и хондроитина должна применяться? Какие использовать критерии эффективности: клиническое состояние (уменьшение болей в суставах, улучшение функциональной активности пациента, снижение потребности в приеме обезболивающих препаратов и др.) или объективные рентгенологические данные?

С целью оценки клинической эффективности комбинированного хондропротектора АРТРА®, его переносимости, безопасности и длительности последействия у пациентов с ОА коленных суставов в 2003-2004 гг в России было проведено 9-ти месячное многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование. Одним из участников исследования был Городской ревматологический центр г. Санкт-Петербург. Ниже представлены результаты исследования, полученные в данном центре.

Дизайн исследования: включены 62 пациента с ОА коленного сустава (гонартрозом) II-III стадии по Kellgren-Lawrence. Эффективность терапии оценивалась в двух группах: первая получала только НПВП (диклофенак в средней терапевтической дозе), вторая - препарат АРТРА®, а также на начальном этапе диклофенак в той же дозе. АРТРА® назначался в дозе 2 капсулы в сутки в течение первого мес. лечения, затем по 1 капсуле в сутки в течение 5 мес. После прекращения приема АРТРА® больные наблюдались еще 3 мес. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 5.

Таблица 5

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Характеристика больных	АРТРА® + Диклофенак (n=31)	Диклофенак (n=31)
Возраст, годы	59,3 ±10,4	60,1 ±11,2
Длительность заболевания, годы	8,7 ±4,7	9,8 ±6,2
Длительность ОА, чел.		
до 5 лет	10	12
5 - 10 лет	15	16
более 10 лет	6	3
Стадия ОА:		
II	**14**	**12**
III	17	19

Основными параметрами эффективности служили:

1. Индекс WOMAC
2. Боль при ходьбе по визуальной аналоговой шкале (в см)
3. Изменения в суточной потребности НПВП
4. Оценка эффективности проводимой терапии врачем
5. Оценка эффективности проводимой терапии больным
6. Оценка качества жизни пациента в целом (по опроснику SF 36)
7. Скорость ходьбы (15 метров в секундах)
8. Рентгенологическое изменение суставной щели коленного сустава

Результаты

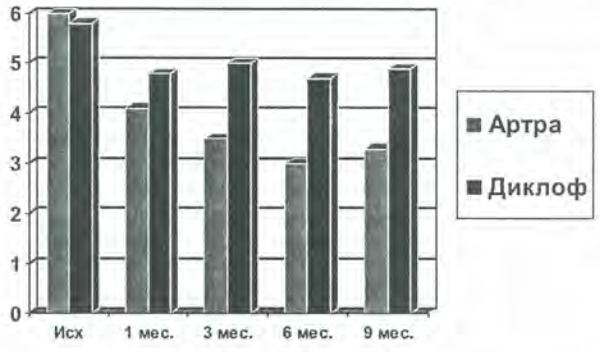
В группе пациентов, получавших терапию АРТРА® и диклофенам, интенсивность болевого синдрома уменьшалась быстрее, чем в группе больных, получавших только диклофенак, достигнув максимального снижения к концу 6 мес. лечения, как по ВАШ (в см) (рис.1), так и по индексу боли WOMAC (рис.2)

Уменьшение болевого синдрома сопровождалось повышением функциональной способности пациентов. Причем в группе пациентов, получавших комбинированную терапию АРТРА® и диклофенаком, этот эффект носил стойкий характер. При осмотре через 3 мес. после отмены АРТРА® функциональная активность больных сохранялась на достигнутом уровне (рис. 3).

Исследование также показало, что применение АРТРА® у больных гонартрозом приводило к снижению потребности или к полной отмене используемых ими НПВП. Переносимость

Рисунок 1

ДИНАМИКА БОЛЕВОГО СИНДРОМА (ПО ВАШ, см) У БОЛЬНЫХ ГОНАРТРОЗОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ



АРТРА® была хорошей, лишь у одного больного наблюдалось появление запоров, не потребовавших отмены препарата. В контрольной группе пациентов, принимавших диклофенак, были зарегистрированы 9 случаев побочных эффектов: НПВП-гастропатия (6), острая язва желудка (1), боль в правом подреберье (2).

Выводы. АРТРА® является эффективным препаратом для лечения больных ОА с поражением крупных суставов нижних конечностей II-III рентгенологической стадии при различной длительности заболевания. Комбинированный препарат АРТРА® обладает достоверным обезболивающим и противовоспалительным действием. Применение АРТРА® позволяет снизить дозу или полностью отменить принимаемые больным НПВП. АРТРА® улучшает функциональную способность суставов, причем этот эффект, в отличие от НПВП, сохраняется и после отмены препарата в течение не менее 3-х мес. АРТРА® безопасен при длительном применении.

Таким образом, включение в комплексную терапию комбинированных хондропротекторов позволяет улучшить качество жизни больных ОА.

Данные последних клинических исследований свидетельствуют о том, что хондропротекторы обладают структурно-модифицирующим действием, замедляя процесс потери хряща. Этот основной эффект хондропротекторов связан с комплексным воздействием компонентов препарата на хрящ: умеренное

Рисунок 2

ДИНАМИКА БОЛЕВОГО СИНДРОМА (ПО WOMAC) У БОЛЬНЫХ ГОНАРТРОЗОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ, мм

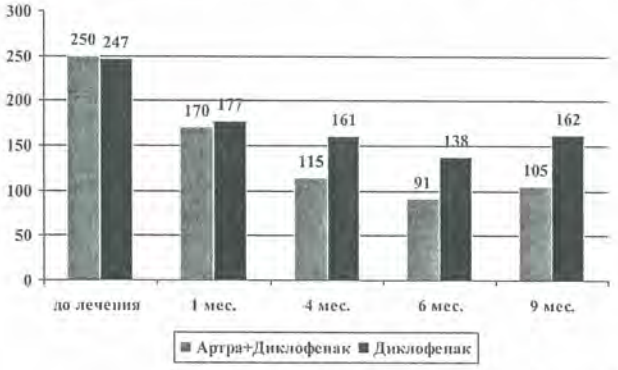
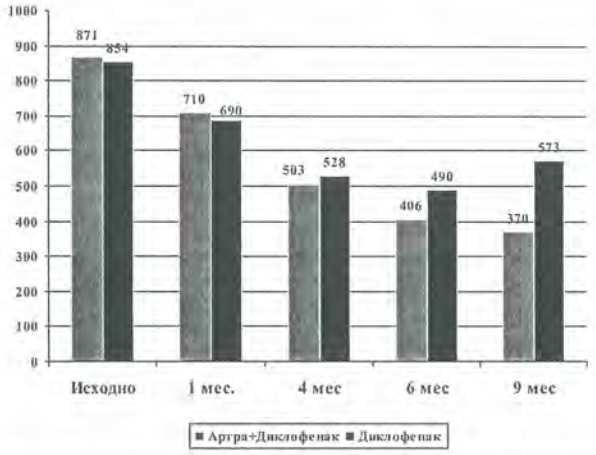


Рисунок 3

ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ИНДЕКСА (WOMAC) У БОЛЬНЫХ ГОНАРТРОЗОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ, мм



противовоспалительное и обезболивающее действие, улучшение физических свойств хряща за счет гидратирования, усиление синтеза межуточного вещества хрящевой ткани и стимуляция синтеза гиалуроновой кислоты хондроцитами.

Терапия хондропротекторами должна длиться не менее 4-6 месяцев. Надо помнить, что отличительной особенностью этих препаратов является то, что их эффект наступает отсрочено, спустя 2-8 недель после начала лечения, и сохраняется в течение 2-3 мес. после его прекращения.

Какими критериями эффективности необходимо руководствоваться, проводя лечение хондропротекторами? Результатом любого вида терапии ОА должно быть улучшение самочувствия, стойкое уменьшение болевого синдрома и расширение функциональной активности пациента. В дальнейшем, при длительных сроках наблюдения (более года) оценивать эффективность лечения целесообразно на основании повторных рентгенограмм пораженных суставов. Однако, если в течение 3-4 мес. применения хондропротектора положительный эффект не достигается, то нужно ставить вопрос о замене данного препарата на другой.

Поступила 10.10.05

Abstract

E.G. Zotkin

Rational therapy of osteoarthritis

Brief information about modern osteoarthritis treatment with simple analgesics, NSAIDs and chondroprotective drugs is presented. Results of a clinical study of ARTRA in combination with diclofenac (31 pts) comparing with diclofenac only (31 pts) for the treatment of knee osteoarthritis of II-III stage are discussed. ARTRA was administered 2 capsules a day during a months and than 1 capsule a day during 5 months. A mean therapeutic dose of diclofenac was given to all pts. ARTRA with diclofenac was more effectively than diclofenac monotherapy improved WOMAC functional index and suppressed pain on visual analog scale and WOMAC. ARTRA was well tolerated.

Key words: *osteoarthritis, treatment, ARTRA®, diclofenac*