

УДК [577.112.6:616.72-018.3-008-085]:57.084.1

**МЕСТО ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ В ТЕРАПИИ
ОСТЕОАРТРОЗА****Зупанец И.А., Зимин С.М.****Национальный фармацевтический университет**

Одной из наиболее распространенных жалоб пациентов являются боли в суставах, которые в большинстве случаев связывают с наличием дегенеративно–дистрофических заболеваний периферических суставов и позвоночника, в том числе остеоартроза. Остеоартроз (ОА) является самой частой суставной патологией среди ревматических заболеваний – до 60%, а распространенность в общей популяции составляет 15-20% [1]. Рентгенологические признаки ОА обнаруживаются значительно чаще, чем клинические, частота и тех и других нарастает с возрастом. Так, в США у 20 млн. взрослых имеется ОА, диагностированный врачами [2], при этом до 70% населения страны в возрасте старше 65 лет имеют определенные радиологические признаки заболевания [3]. Ряд исследователей считает, что к 2020 г. распространенность ОА увеличится вдвое [4]. Социальная значимость ОА определяется также резким снижением качества жизни у пациентов: резкое снижение двигательной активности приводит к социальной дезадаптации, потере трудоспособности, а в запущенных случаях и способности к самообслуживанию, особенно в старших возрастных группах. Кроме того, ОА является одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности и инвалидности, уступая в этом только ишемической болезни сердца [5]. Экономические затраты на него в странах Запада оцениваются в 1,5% ВВП [6].

ОА – гетерогенная группа заболеваний суставов различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондрального участка кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, периартикулярных мышц [7]. Несмотря на высокую распространенность ОА, изучение этиопатогенеза этого заболевания нельзя считать завершенным. Долгие годы считалось, что ОА является следствием возрастного «изнашивания» хряща. Однако в последние годы ОА рассматривается как гетерогенная группа заболеваний суставов, патоморфологически характеризующихся фокальным разрушением суставного хряща, изменениями в субхондральной кости (включая микропереломы и образование кист) и образованием остеофитов, а также сопутствующим поражением других компонентов сустава (синовиальная оболочка, связки, капсула и периартикулярные мышцы) [8]. В основе развития ОА лежит взаимодействие множества факторов, в том

числе дегенеративные изменения суставных структур, обусловленные возрастом, генетическая предрасположенность, чрезмерная механическая нагрузка на суставы, метаболические нарушения, воспаление и т.д. При этом нормальный метаболизм хрящевой ткани изменяется с превалированием катаболических процессов над анаболическими [9].

ОА относят к возраст-ассоциированным заболеваниям – доказана корреляционная зависимость между развитием дегенеративных изменений в тканях опорно–двигательного аппарата и возрастом человека. По данным широкомасштабного исследования, проведенного в России и включившего обследование 41 348 человек, в популяции среди лиц старше 15 лет клинические проявления ОА были выявлены у 6,43% [10]. 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% [11]. Чем старше человек, тем больше у него выявляется заболеваний различных органов и систем. Современный пожилой больной представляет собой уникальный клинический феномен с точки зрения наличия и сочетания у него разнообразной по характеру и течению патологии, конкурирующей по своей прогностической значимости и влиянию на качество жизни. Опыт показывает, что у лиц пожилого и старческого возраста при обследовании обнаруживается от трех до пяти различных заболеваний. Национальная академия наук США ввела в медицинскую практику термин «неизбежные спутники старения», который включает в себя: сердечно–сосудистые заболевания (болезнь сердца, инсульт), ОА, остеопороз, деменцию, сахарный диабет и рак [12]. По прогнозам ученых, количество пожилых лиц в различных популяциях увеличивается в геометрической прогрессии: к 2040 г. доля лиц старше 85 лет составит примерно 20%.

ОА относят к заболеваниям с высоким уровнем коморбидности, причем установлено, что пациенты с ОА имеют значительно более высокий риск развития коморбидных состояний, чем пациенты, им не страдающие. Как правило, у больного ОА одновременно имеют место 5–6 заболеваний. Так, британские исследователи Kadam et al. [13] изучив пациентов общей практики в возрасте старше 50 лет и сопоставив группу из 11375 больных, имеющих клинические признаки ОА, с контрольной группой (11780 пациентов, не страдающих ОА), установили, что специфический индекс счета болезней («Specific disease morbidity counts») был существенно выше у больных с ОА. У пациентов с ОА выявлялись преимущественно высокий (6 и более болезней) и средний (5–6 болезней) индекс счета болезней – 31 и 25% соответственно, а у пациентов контрольной группы высокий и средний индекс счета болезней был в 21 и 22% случаев. При этом в возрасте больных с ОА от 50 до 64 лет высокий индекс счета болезней был у 29 %, в возрасте старше 85 лет – у 35%. В другом популяционном исследовании

установлена связь между числом болезней, болью или качеством жизни у пациентов с ОА кистей, колена и бедра [14]. Дальнейшие исследования в этой области позволили определить факторы риска смертности у пациентов с ОА – тяжесть заболевания, пожилой возраст и наличие коморбидных заболеваний [15]. Более высокий уровень смертности у людей с ОА объясняют уменьшением физической активности пациентов на фоне поражения суставов нижних конечностей и наличием коморбидных заболеваний, в том числе, обусловленных отрицательным действием лекарственных препаратов, направленных на симптоматическое лечение ОА.

Симптоматика ОА

Клинически ОА характеризуется болями в суставах, их чувствительностью при пальпации, ограничением подвижности и крепитацией при пассивных движениях, изредка выпотом и различной степенью воспаления, не сопровождаемого системными эффектами [7]. Наиболее часто при ОА поражаются коленные (гонартроз), тазобедренные (коксартроз), мелкие суставы кистей (дистальные межфаланговые суставы – узлы Гебердена, проксимальные межфаланговые суставы – узлы Бушара) и суставы позвоночника. Боль при ОА является максимально частным и выраженным симптомом. Постоянная боль в пораженных суставах, ограничение способности к передвижению существенно нарушают не только трудовую, но и повседневную деятельность больного и доставляет пациенту с ОА наибольшее беспокойство.

Боль при ОА, даже впервые возникшая, является показателем продолжительного по времени процесса. Она связана не с самими изменениями хряща, но с вовлечением в процесс иннервируемых и содержащих болевые и близкие к ним по свойствам рецепторы окружающих суставной хрящ тканей (синовиальная оболочка, капсула, связочный аппарат сустава; спазмированные околоуставные мышцы, надкостница, субхондральная кость). Боль может быть разной интенсивности – от легкой до умеренной, усиливающейся при движениях в вовлеченных в ОА суставах и уменьшающейся в покое. Боль покоя является признаком значительного прогрессирования ОА, что подтверждается существованием рентгенологических признаков поражения сустава во всех случаях. Необходимо также учитывать индивидуальность восприятия боли, в особенности при часто сопутствующих ОА ожирении и сахарном диабете, когда она притупляется.

По мере развития ОА к боли присоединяются утренняя скованность с чувством геля в пораженных суставах; их тугоподвижность, неустойчивость (нестабильность) и нарушение функции с ограничением амплитуды движений, хруст при движениях, припухлость при выпоте в полости, смещение и/или деформация; дефигурация костей. Контроль этих признаков позволяет повысить степень объективизации изменений суставов, им всегда

следует уделять пристальное внимание при лечении ОА. Наличие таких рентгенологических и томографических признаков ОА, как несимметричное сужение суставной щели, хондрокальциноз, субхондральный остеосклероз, субхондральные кисты, краевые остеофиты, деформации эпифизов костей, подвывихи и вывихи, анкилоз, является подтверждением утяжеления состояния пациента и требуют оперативное назначение необходимым методов лечения.

Лечение ОА

В соответствии с рекомендациями Европейской антиревматической лиги, пациентам с ОА показано сочетание фармакологических и нефармакологических (обучение больного, снижение веса, защита сустава, физические упражнения) методов лечения. Медицинские мероприятия, выполняемые у пациентов с остеоартрозом, включают обучение больных (например, рекомендации по снижению веса), выполнение упражнений, назначение различных препаратов и ортопедическое лечение, включая эндопротезирование суставов [16].

Принимая во внимание, что у больного с ОА, как правило, одновременно имеют место несколько соматических заболеваний, лечащему врачу необходимо обязательно учитывать предполагаемую пользу и возможные риски от назначаемой противоартрозной терапии. На фоне коморбидности избыточное и нерациональное назначение лекарств без учета особенностей их взаимодействия может привести к резкому возрастанию вероятности развития нежелательных эффектов терапии и ухудшению состояния пациента.

Немедикаментозные методы лечения

Определяющим фактором лечения ОА является механическая разгрузка сустава. Сюда входят рекомендации по снижению веса тела при ожирении, исключение длительного пребывания в фиксированной позе, долгого стояния на ногах, длительной ходьбы, повторяющихся стереотипных движений, переноса больших тяжестей, что ведет к механической перегрузке поврежденных поверхностей суставов.

Для пациента с ОА в случае повышенного ИМТ или ожирения проведение мероприятий по снижению веса является первоочередной задачей [17]. Контролируемая коррекция веса позволит уменьшить интенсивность болевого синдрома в пораженных суставах (коленных), будет способствовать замедлению прогрессирования ОА, а также значительно снизит риск сердечно-сосудистых осложнений. Обязательным компонентом немедикаментозной терапии ОА являются регулярные занятия лечебной физкультурой (ЛФК) и правильный двигательный режим. Лечебная физкультура должна проводиться в положении сидя или лежа, в безболевогой зоне с включением пассивных движений. Позитивное влияние занятий ЛФК на

снижение болевого синдрома в суставах при ОА установлено в ряде исследований. Комплекс ЛФК должен подбираться индивидуально с учетом имеющейся сердечно-сосудистой патологии и ее степени тяжести.

Медикаментозные методы лечения

Согласно классификации Международной организации по изучению остеоартроза (OARSI) и Европейской антиревматической лиги (EULAR) [18], средства для лечения остеоартроза подразделяются на симптом-модифицирующие и структурно-модифицирующие – в зависимости от степени их влияния на прогрессирование заболевания. К первым относятся симптоматические препараты немедленного действия, а именно ацетаминофен, опиоидные анальгетики, анальгетические препараты и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а также глюкокортикостероиды, которые при выраженных признаках воспаления могут вводиться внутрисуставно. Все эти группы препаратов способны быстро уменьшать боль, припухлость, скованность и улучшать функцию суставов. В противоположность им выделяют группу препаратов, модифицирующих структуру болезни, или так называемых хондропротекторов, которые сегодня являются одним из принципиальных назначений больным остеоартрозом. В настоящее время их относят к симптоматическим препаратам медленного действия с возможной структурно-модифицирующей активностью (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis – SYSAO).

Они, как и НПВП, включены в рекомендации EULAR и OARSI по лечению ОА. К ним сегодня относят: глюкозамин (ГА) и хондроитин сульфат (ХС), диацерин, препараты гиалуроновой кислоты для внутрисуставных инъекций и экстракты авокадо и сои. Следует отметить, что эффективность определенных хондропротекторов показана в многоцентровых рандомизированных исследованиях.

Медленно действующие структурно-модифицирующие препараты, применяющиеся в лечении ОА, представляют собой компоненты матрикса хряща, полученные из хряща животных или синтетическим путем. Обладая комплексным механизмом действия и тропностью к хрящу, хондроитин сульфат и глюкозамин сульфат или гидрохлорид встраиваются в структуры хрящевой ткани, стимулируя ее синтез и угнетая деструкцию. Основными критериями эффективности медленно действующих средств являются уменьшение боли и потребности в применении НПВП, а также улучшение функциональных способностей больного. Наиболее изученными хондропротекторами, применяющимися в лечении ОА, являются хондроитин сульфат и глюкозамин – естественные компоненты хряща [19]. Хондроитин сульфат представляет собой высокомолекулярный полисахарид из группы протеогликанов, являющийся неотъемлемой частью молекулы хряща. Глюкозамин является субстратом

для синтеза протеогликанов, продуцируется при гидролизе и деацетиляции хитина ракообразных.

Анализ результатов клинических исследований, проведенных с препаратами ХС и ГА, показал, что характерными для них являются противовоспалительный эффект, сравнимый с НПВП и позволяющий снизить дозу последних, возможность сочетания с парацетамолом и НПВП, длительное сохранение лечебного эффекта, высокая безопасность и отсутствие серьезных побочных эффектов. При этом они способствуют замедлению прогрессирования ОА (по данным рентгенологических исследований). Механизм лечебного действия ХС и ГА при ОА связан с их способностью подавлять катаболические (дегенеративные) и активировать анаболические (восстановительные) процессы в хрящевой ткани, оказывать собственное противовоспалительное и обезболивающее действие [20]. Также установлено, что ХС и ГА оказывают не совсем идентичное фармакологическое действие: они дополняют и усиливают эффекты друг друга, что определяет перспективность их совместного применения в лечении ОА [21].

Помимо обезболивающего и противовоспалительного эффектов, применение комбинации хондроитин сульфата и глюкозамина гидрохлорида оказывает положительное действие на состояние сердечно-сосудистой системы. Проведенное на базе МГМСУ открытое рандомизированное исследование по изучению эффективности и безопасности лекарственного препарата, содержащего комбинацию ХС и ГА, у больных с остеоартрозом и соматической патологией выявило не только значительное уменьшение болевого синдрома и улучшение функции суставов, но и снижение риска дестабилизации соматической патологии (ИБС, артериальной гипертензии и т.д.) [22].

Таким образом, ОА представляет собой мультифакторное заболевание, ассоциированное с возрастом, которому присущи высокая полиморбидность, уровень инвалидизации и смертности. Причиной относительно высокой смертности пациентов с ОА, в первую очередь, являются такие факторы как значительное снижение физической активности, наличие коморбидной патологии и осложнения, вызванные нерациональной медикаментозной терапией. Согласно рекомендациям EULAR, лечение ОА должно проводиться с учетом патогенетических факторов риска (ожирение, механические факторы, физическая активность), общих факторов риска (возраст, коморбидность, полипрагмазия), уровня интенсивности боли и функциональной недостаточности, наличия или отсутствия признаков воспаления, локализации и выраженности структурных изменений. Имеющиеся у пациента ОА различные соматические заболевания и широкий ассортимент применяемых для их лечения лекарственных средств предполагают необходимость

выбора индивидуальной тактики лечения, которая учитывает соотношение предполагаемой пользы и возможного риска от назначения каждого медикаментозного средства в пользу максимально безопасной и эффективной терапии.

References

- Sellam, J. Osteoarthritis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis [Text] / J. Sellam, G. Herrero-Beaumont, F. Berenbaum // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 60(2). – P. 524-533.
- Bekkers, J.E. Diagnostic modalities for diseased articular cartilage – from defect to degeneration: a review [Text] / J.E. Bekkers, L. Creemers, W.J. Dhert, D.B. Saris // *Cartilage.* – 2010. – Vol. 1. – P. 157-164.
- Alekseeva, L.I. Symptomatic slow-acting drugs in the treatment of OA [Text] / L.I. Alekseeva // *Consilium medicus.* – 2009. – № 11 (9). – P. 100-104.
- Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. [Text] / C.G. Helmick, D.T. Felson, R.C. Lawrence [et al.] // *Arthritis & Rheum.* – 2008. – Vol. 58. – P. 15-25.
- The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study / M. Cross, E. Smith, D. Hoy [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73 (7). – P. 1316-1322.
- Van der Wall, A.C. Cost analysis favours SPECT over PET and CTA for evaluation of coronary artery disease: the SPARC study [Text] / A.C. Van der Wall // *Neth Heart J.* – 2014. – Vol. 22. – P. 257-258.
- Clinical recommendations. Rheumatology [Text] / Ed. E.L. Nasonov // M.: GEOTAR-Media, 2008. – P. 99-111
- Luger, E.O. The challenge: understanding the molecular pathogenesis of osteoarthritis and developing innovative therapeutic concepts [Text] / E.O. Luger, A. Radbruch // *Z Rheumatol.* – 2014. – Vol. 73 (4). – P. 310-314.
- Subchondral bone sclerosis in osteoarthritis: not just an innocent bystander [Text] / D. Lajeunesse, F. Massicotte, J.P. Pelletier [et al.] // *Modern Rheumatology.* – 2003. – Vol. 13. – P. 7-14.
- Roemer, F.W. Imaging in OA: what have we learned and where are we going? [Text] / F.W. Roemer // *Osteoarthr. Cartil.* – 2010. – Vol. 18 (Suppl. 2). – 1-7.
- Mok, T.M. Rheumatology News & Views from APLAR Region [Text] / T.M. Mok // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 17. – P. 486-487.
- Chronic disability trends in elderly United States populations 1982–1994 [Text] / K.G. Manton [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* – 1997. – Vol. 94. – P. 2593–2598.
- Kadam, U.T. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales [Text] / U.T. Kadam, K. Jordan, P.R. Craft // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 408–414.
- Comorbid Conditions in the AMICA Study Patients: Effects on the Quality of Life and Drug Prescriptions by General Practitioners and Specialists [Text] / R. Caporali, M.A. Cimmino, P. Sarzi-Puttini [et al.] // *Sem. Arthr. and Rheum.* – 2005. – Vol. 35, Is. 1. Suppl.1. – P. 31–37.
- Determinants of mortality among postmenopausal women in the women's health initiative who report rheumatoid arthritis / L.H. Kuller, R.H. Mackey, B.T. Walitt [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. – Vol. 66 (3). – P. 497-507.
- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation [Text] / O. Bruyere, N. Burlet, P. Delmas [et al.] // *Evaluation of Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis Using the GRADE System. BMC Musculoskelet Disord.* – 2008.
- Badokin, V.V. Knee osteoarthritis: Clinical presentation, diagnosis, treatment [Text] / V.V. Badokin // *Modern Rheumatology.* – 2013. – Vol. (3). – P. 70-75.
- EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update / J.S. Smolen, R. Landewé, F.C. Breedveld [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73 (3). – P. 492-509.
- Oral chondroprotection with nutraceuticals made of chondroitin sulphate plus glucosamine sulphate in osteoarthritis [Text] / C. Bottegoni, R.A. Muzzarelli, F. Giovannini [et al.] // *J. Carbohydr. Polym.* – 2014. – Vol. 30. – P. 126-138.
- Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis [Text] / D.O. Clegg, D.J. Reda, C.L. Harris [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 795–808.
- Hochberg, M.C. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration [Text] / M.C. Hochberg // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2010. – Vol. 18. (Suppl 1.). – P. 28–31.
- OARSI recommendations for the Management of hip and knee osteoarthritis Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009 [Text] / W. Zhang, G. Nuki, R.W. Moskowitz [et al.] // *Osteoarthr. Cartilage.* – 2010. – Vol. 18 (4). – P. 476-499.

УДК [577.112.6:616.72-018.3-008-085]:57.084.1 МЕСТО ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ В ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРОЗА

Зупанец И.А., Зимин С.М.

Остеоартроз (ОА) представляет собой мультифакторное заболевание, ассоциированное с возрастом, которому присущи высокая полиморбидность, уровень инвалидизации и смертности. У пожилых пациентов с ОА особенности терапии болевого синдрома связаны с такими факторами, как значительное снижение физической активности, наличие коморбидной патологии (в основном сердечно-сосудистые заболевания) и осложнения, вызванные нерациональной медикаментозной терапией. Имеющиеся у пожилого пациента ОА различные соматические заболевания и широкий ассортимент применяемых для их лечения лекарственных средств предполагают необходимость выбора индивидуальной тактики лечения, которая

учитывает соотношение предполагаемой пользы и возможного риска от назначения каждого медикаментозного средства в пользу максимально безопасной и эффективной терапии.

Ключевые слова: остеоартроз, хондропротекторы, пожилые пациенты

УДК [577.112.6:616.72-018.3-008-085]: 57.084.1

МІСЦЕ ХОНДРОПРОТЕКТОРІВ В ТЕРАПІЇ ОСТЕОАРТРОЗУ

Зупанець І.А., Зімін С.М.

Остеоартроз (ОА) являє собою мультифакторне захворювання, асоційоване з віком, якому притаманні висока поліморбідність, рівень інвалідизації та смертності. У літніх пацієнтів з ОА особливості терапії больового синдрому пов'язані з такими факторами, як значне зниження фізичної активності, наявність коморбідних патологій (переважно серцево-судинні захворювання) і ускладнення, викликані нерациональною медикаментозною терапією. Наявні у літнього пацієнта ОА різні соматичні захворювання і широкий асортимент застосовуваних для їх лікування лікарських засобів припускають необхідність вибору індивідуальної тактики лікування, яка враховує співвідношення передбачуваної користі і можливого ризику від призначення кожного медикаментозного кошти на користь максимально безпечною і ефективною терапії.

Ключові слова: остеоартроз, хондропротектори, літні пацієнти

UDC [577.112.6:616.72-018.3-008-085]:57.084.1

CHONDROPROTECTORS IN THERAPY OF OSTEOARTHRITIS

Zupanets I. A., Zimin S. M.

Osteoarthritis (OA) is a multifactorial disease associated with age, which is characterized by high polymorbidity, level of disability and death. In elderly patients with OA pain therapy especially related to factors such as a significant decrease in physical activity, the presence of comorbid disease (mainly heart disease) and complications caused by irrational drug therapy. Available in an elderly patient OA various somatic diseases and a wide range of treatments used for their medicines suggest the choice of individual treatment strategy that takes into account the ratio of the alleged benefits and possible risks of the purpose of each drug funds in favor of the most safe and effective therapy.

Keywords: osteoarthritis, chondroprotectors, elderly patients.