

Болевой синдром при остеоартрозе: этиопатогенез, клиническая значимость, пути лечения

Н.А. Хитров

ФГУ «Учебно-научный медицинский центр»
Управления Делами Президента РФ, Москва

ОА – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы околосуставных мышц. Вторичные воспалительные процессы и, прежде всего, синовит, сопровождают течение ОА, играют значительную роль как в формировании клиники болезни, так и в дальнейшей деструкции суставных структур [1]. Синовит проявляется болью, сопровождающейся короткой утренней скованностью, припухлостью сустава, локальным повышением кожной температуры. Это обуславливает лечение синовита препаратами, подавляющими воспаление, к которым прежде всего относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [6, 7, 8]. Простые анальгетики, наиболее часто используемые при ОА, в данном случае менее приемлемы, т. к. не действуют на патогенетические звенья синовита.

Нами было проведено исследование эффективности препарата Амелотекс (международное непатентованное название мелоксикам) у больных с ОА и обострением синовита. Амелотекс – нестероидный противовоспалительный препарат, относящийся к классу оксикамов, производных энолиевой кислоты, обладающий анальгетическим, противовоспалительным и жаропонижающим действием. Амелотекс селективно ингибирует ферментативную активность ЦОГ-2, подавляет синтез простагландинов в области воспаления в большей степени, чем в слизистой оболочке желудка или почках. Реже вызывает эрозивно-язвенные поражения ЖКТ по сравнению с обычными НПВП. Амелотекс выпускается в виде раствора для внутримышечного введения. 1 ампула (1,5 мл) содержит в качестве активного вещества 15 мг мелоксикама.

Материал и методы исследования

Для изучения клинической эффективности и безопасности в открытое рандомизированное исследование были включены 40 больных ОА коленного сустава преимущественно II-й и III-й рентгенологической стадии, у которых определялся синовит.

В результате рандомизации 20 больных составили основную группу больных, получавших амелотекс, контрольная группа из 20 человек принимала диклофенак.

Критериями включения для больных ОА явились мужчины и женщины с диагнозом «Остеоартроз коленного сустава», согласно Клинической Классификации Артритов коленного сустава ACR, (Altman, R. et al., 1991), подтвержденный рентгенологическим методом исследования. Все больные ОА находились в стадии обострения синовита, что проявлялось усилением болей в суставе, ограничением подвижности в суставе и/или усилением припухлости коленного сустава.

Критериями исключения из исследования являлись следующие:

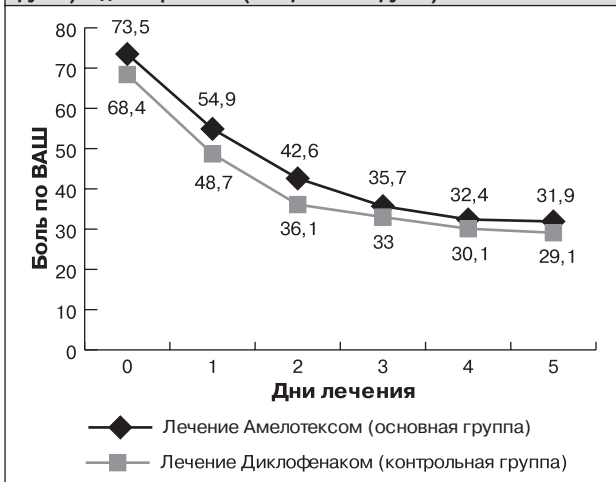
1. Наличие вторичного артроза на фоне ревматоидного артрита или другого ревматического заболевания.
2. Вторичный артрит и артропатия, включая: септический артрит, воспалительное заболевание сустава, подагру, псевдоподагру, болезнь Педжета, перелом сустава, акромегалию, фибромиалгию, болезнь Вильсона, охроноз, гемохроматоз, остеохондроматоз, наследственные заболевания суставов.
3. Любое тяжёлое заболевание, требующее госпитализации в течение исследуемого периода.
4. Наличие в общем анализе крови СОЭ более 30 мм/час.
5. Беременные, кормящие матери или женщины детородного возраста, отказывающиеся использовать надёжные методы контрацепции в течение периода исследования.
6. Лечение антикоагулянтами.
7. Любое состояние, которое, по мнению исследователя, нежелательно повлияет на возможность пациента завершить исследование или негативно скажется на оценке данных.
8. Приём больными хондроитин сульфата, глюкозамин сульфата, введение внутрисуставно гиалуронатов, глюкокортикоидов менее чем за 3 месяца до начала исследования и в период исследования.

В основную группу вошли 3 мужчин, 17 женщин, среднего возраста $62,4 \pm 9,7$ лет и давностью заболевания $6,3 \pm 4,8$ лет. I-я рентгенологическая стадия ОА по Kellgren отмечена у трёх больных, II-я – у 10 пациентов и III-я – у 7 больных. В контрольную группу вошли 4 мужчин, 16 женщин, среднего возраста $59,4 \pm 8,9$ лет и давностью болезни $5,9 \pm 4,3$ лет. I-я рентгенологическая стадия ОА по Kellgren выявлена у 4-х пациентов, II-я – у 10 больных и III-я – у 6 больных. Таким образом, основная и контрольная группы сопоставимы по полу, возрасту, давности и стадии заболевания. Сопутствующие заболевания больных ОА представлены в таблице, из которой видно, что в основной группе Амелотекс получали 4 пациента с хроническим гастритом (которым неспецифические ингибиторы ЦОГ применять было нежелательно).

В основной группе Амелотекс назначался по 1,5 мл внутримышечно 1 раз в день в течение

Таблица. Сопутствующая патология у больных остеоартрозом коленного сустава основной и контрольной групп		
Сопутствующая патология	Основная группа n = 20	Контрольная группа n = 20
Сердечно-сосудистая патология	10	9
Атеросклеротическая дисциркуляторная энцефалопатия	9	7
Патология гепатобилиарной системы	5	4
Хр. болезни почек, в т. ч. МКБ	3	2
Заболевания щитовидной железы, в т. ч. тиреозит	4	3
Сахарный диабет	3	2
Аллергические реакции в анамнезе	6	4
Онкологические заболевания	1	0
Хронический гастрит	4	0

Рис. 1. Изменение боли по ВАШ у больных остеоартрозом коленного сустава, получавших лечение Амелотексом (основная группа) и диклофенаком (контрольная группа)



5 дней, в контрольной группе диклофенак назначался по 3 мл также внутримышечно 1 раз в день 5 дней. На фоне лечения как Амелотексом, так и диклофенаком другая терапия не проводилась, кроме стандартных рекомендаций по режиму.

В начале и в конце 5-дневной терапии НПВП проводился общеклинический осмотр пациентов обеих групп. Ежедневно определялась выраженность боли в коленном суставе (по 100 миллиметровой визуальной аналоговой шкале – ВАШ). В начале и в конце лечения измерялась окружность коленного сустава на уровне середины надколенника в сантиметрах, измерялся объем движения в суставе в угловых градусах, оценивалась функциональная недостаточность по опроснику WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index). Так же в начале и в конце лечения у больных оценивались показатели общего и биохимического анализов крови, общий анализ мочи. В начале и в конце лечения у больных оценивалась электрокардиограмма. При клинической констатации жидкости в суставе больным ОА выполнялось ультразвуковое исследование сустава в начале и в конце лечения. В процессе лечения анализировались побочные явления, а в конце терапии больной оценивал эффективность проведенного лечения.

Полученные результаты

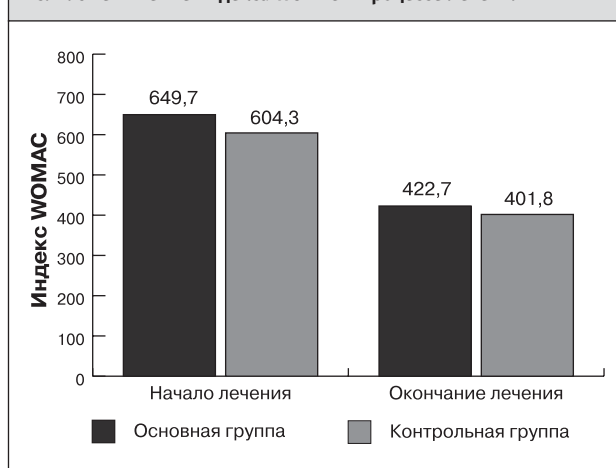
На фоне проведенного лечения как Амелотексом, так и диклофенаком у большинства пациентов уменьшилась боль в суставе, что выражалось улучшением самочувствия, повышением настроения, уменьшением раздражительности и нормализацией сна, прежде всего, за счет уменьшения ночных болей.

Уменьшение боли в коленном суставе у больных обеих групп представлено на рисунке 1, на котором видно, что боль значительно уменьшается уже после первой инъекции как Амелотекса, так и диклофенака. Далее боль продолжала уменьшаться на протяжении всех последующих инъекций.

До начала лечения Амелотексом боль по оценке больных по ВАШ равнялась $73,5 \pm 8,7$ мм, в конце лечения боль составила $31,9 \pm 4,8$ мм. До начала лечения диклофенаком боль равнялась $68,4 \pm 6,7$ мм, в конце лечения боль уменьшилась до $29,1 \pm 5,4$ мм, т. е. в обеих группах в процессе лечения боль достоверно уменьшилась ($p < 0,01$).

Средняя окружность больного коленного сустава в основной группе изначально составила $43,3 \pm 1,9$ см, в конце лечения уменьшилась до $42,6 \pm 2,1$ см. Средняя окружность сустава в кон-

Рис. 2. Уменьшение индекса WOMAC в процессе лечения



трольной группе уменьшилась с $43,6 \pm 2,2$ до $42,5 \pm 1,7$ см. Объем сгибания в коленном суставе в среднем в основной группе изначально равнялся $98,1 \pm 9,5^\circ$ а через 5 дней – $128,7 \pm 8,3^\circ$. Средний объем сгибания в контрольной группе увеличился с $101,6 \pm 9,7^\circ$ до $133,6 \pm 8,3^\circ$.

Уменьшение болей и увеличение амплитуды движений в суставе привели к положительной динамике индекса WOMAC, сопоставимого в обеих группах. До лечения суммарный индекс WOMAC в основной группе составил $649,7 \pm 133,8$ мм, а в конце лечения снизился до $422,7 \pm 117,3$ мм. Индекс WOMAC в контрольной группе уменьшился с $604,3 \pm 139,6$ мм до $401,8 \pm 101,7$ мм (рис. 2).

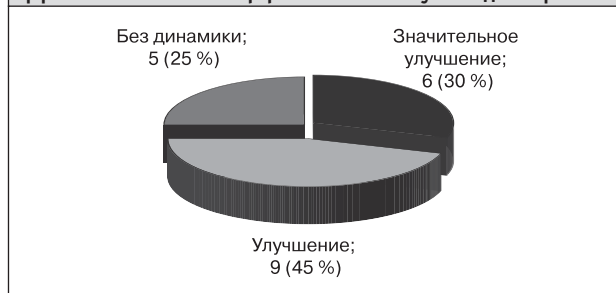
По окончании лечения Амелотексом значительное улучшение отметили 10 больных, улучшение – 8, отсутствие динамики 2 больных (рис. 3). На фоне терапии диклофенаком значительное улучшение отметили 6 больных, улучшение – 9, отсутствие динамики 5 больных. Отрицательной динамики при лечении пациентами обеих групп не отмечено (рис. 4).

При лечении диклофенаком у 1 больной отмечалось повышение АД, потребовавшее дополнительной медикаментозной коррекции. Так же у 1 больной при лечении диклофенаком отмечены явления диспепсии, что послужило поводом к

Рис. 3. Оценка больными (кол-во и процент больных) эффективности лечения артроза коленного сустава Амелотексом



Рис. 4. Оценка больными (кол-во и процент больных) эффективности лечения артроза коленного сустава диклофенаком



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

НПВП, обладает противовоспалительным, жаропонижающим, анальгетическим действием. Относится к классу оксикамов; производное энolieвой кислоты. Механизм действия – ингибирование синтеза Pg в результате избирательного подавления ферментативной активности ЦОГ-2. При назначении в высоких дозах, длительном применении и индивидуальных особенностях организма ЦОГ-2 селективность снижается. Подавляет синтез Pg в области воспаления в большей степени, чем в слизистой оболочке желудка или почках, что связано с относительно избирательным ингибированием ЦОГ-2. Реже вызывает эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция из ЖКТ после приёма внутрь 89 %. Приём пищи не влияет на абсорбцию. Концентрация в плазме дозозависима. Время достижения C_{max} – 5–6 ч. C_{ss} создаётся через 3–5 дней. Связь с белками плазмы – 99 %. Проходит через гистогематические барьеры, проникает в синовиальную жидкость. Концентрация в синовиальной

жидкости – 50 % от концентрации в плазме. Метаболизм в печени – до неактивных метаболитов.

Выводится через кишечник и почками (примерно в равной пропорции), в неизменённом виде – 5 % суточной дозы (через кишечник). $T_{1/2}$ – 20 ч. Плазменный клиренс – в среднем 8 мл/мин (снижается в пожилом возрасте).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Ревматоидный артрит; остеоартроз; анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева) и другие воспалительные и дегенеративные заболевания суставов, сопровождающиеся болевым синдромом. Предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования, на прогрессирование заболевания не влияет.

Разделы: Противопоказания, С осторожностью, Способ применения и дозы, Побочные эффекты, Передозировка, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению.

консультации гастроэнтеролога. Побочных явлений в основной группе, леченой Амелотексом, в том числе у 4-х больных с хроническим гастритом в стадии ремиссии, не выявлено.

Показатели общего анализа и биохимических показателей крови существенно не менялись в процессе лечения. Также не отмечено существенных изменений показателей общего анализа мочи. Значимых отклонений по ЭКГ в процессе исследования выявлено не было. У 7 больных основной группы и у 6 больных контрольной группы отмечено значительное уменьшение количества жидкости в полости коленного сустава в конце лечения по данным ультразвукового исследования. Уменьшение жидкости в суставе вместе со снижением параартикулярных воспалительных процессов отразилось на уменьшении окружности коленного сустава в процессе терапии.

Таким образом, при назначении больным, страдающим гонартрозом, пятидневного внутримышечного курса Амелотекса отмечено его симптом-модифицирующее действие, проявившееся в уменьшении болевого синдрома, уменьшении припухлости в суставе, увеличении объёма движений в суставе, уменьшении индекса WOMAC, сопоставимые с аналогичным лечением диклофенаком. Результаты проведённого исследования позволяют констатировать хорошую переносимость Амелотекса и его клиническую эффективность у обследованных больных.

На основании исследования можно сделать следующие выводы.

1. Лечение остеоартроза коленного сустава Амелотексом эффективно и проявляется снижением боли, уменьшением припухлости, увеличением движений в суставе, нормализацией функционального индекса.
2. Побочных действий и осложнений, повлекших отмену Амелотекса, не отмечено; в то время как в контрольной группе у 1 пациентки отмечено повышение артериального давления и у 1 пациентки развилась клиника гастрита, потребовавшая дополнительной терапии.
3. Амелотекс является препаратом выбора при наличии противопоказаний к приёму НПВП, а также при неэффективности других методов лечения.

Литература

1. Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 573–588.

2. Raisz L.G. Prostaglandins and bone: physiology and pathophysiology. Osteoarthritis Cartilage, 1999. V. 79. P. 83–94.

3. Hedbom E., Huselmann H.J. Molecular aspects of pathogenesis in osteoarthritis: the role of inflammation. Cell Mol Life Sci., 2002. V. 59. P. 45–53.

4. Цурко В.В. Остеоартроз: проблема гериатрии. М.: Изд. «Нью-диамед», 2004. 136 с.

5. Чичасова Н.В. Лечение хронического болевого синдрома в ревматологии. Лечащий врач, 2003. № 1. С. 16–19.

6. Бадюкин В.В. Пути оптимизации терапии остеоартроза. Русский медицинский журнал, 2006. Т. 14. № 25. С. 1824–1824.

7. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты в ревматологии. Лечащий врач, 2006. № 2. С. 3–6.

8. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: рук. для практикующих врачей / под общ. ред. В.А. Насоновой и Е.Л. Насонова. М.: Литтерра, 2003. 507 с.

9. Brandt K.D. Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis. Professional communications, 2000. 304 p.

10. Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Критерии выбора нестероидного противовоспалительного препарата. Справочник практического врача, 2007. Т. 5. № 5. С. 13–17.

11. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Русский медицинский журнал, 2006. Т. 14. № 25. С. 1769–1777.

12. Сороцкая В.Н., Каратеев А.Е. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология, 2005. № 4. С. 34–37.

13. Ding C. Do NSAID affect the progression of osteoarthritis? Inflammation, 2002. V. 26. P. 139–142.

14. Цветкова Е.С., Панасюк Е.Ю., Иониченко Н.Г., Рубцов О.В. Перспективы применения ингибиторов циклооксигеназы-2 при остеоартрозе. Consilium medicum, 2004, Т. 6. № 2. С. 100.

15. Feldman M., McMahon A.T. Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity? Ann. Intern. Med., 2000. V. 132. P. 134–143.

16. Годзенко А.А. Перспективы применения мелоксикама в лечении суставных синдромов. Русский медицинский журнал, 2006. Т. 14. № 25. С. 1846–1848.

17. Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные осложнения ингибиторов ЦОГ-2 – вопросов больше, чем ответов. Русский медицинский журнал, 2005. Т. 13. № 7. С. 383–391.

18. Zeidler H., Kaltwasser J.P., Leonard J.P. et al. Prescription and Tolerability of Meloxicam in Day-to-Day Practice: Postmarketing Observational Cohort Study of 13,307 Patients in Germany. J. Clin. Rheumatol., 2002. V. 8. N. 6. P. 305–315.

19. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br. J. Rheumatol., 1998.

20. Tavakoli M. Modelling therapeutic strategies in the treatment of osteoarthritis: an economic evaluation of meloxicam versus diclofenac and piroxicam. Pharmacoeconomics, 2003. V. 21. № 6. P. 443–454.

21. Valat J.P., Accardo S., Reginster J.Y. A comparison of the efficacy and tolerability of meloxicam and diclofenac in the treatment of patients with osteoarthritis of the lumbar spine. Inflamm. Res., 2001. V. 50. Suppl. 1. P. 30–34.