

Консервативно-медикаментозное лечение остеоартроза

В данной статье автор провел обзор печатных работ по консервативному лечению остеоартроза от лечебной физкультуры до внутрисуставных инъекций. Консервативное лечение обычно применяют в комплексе на фоне базовой системной терапии нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). Препараты, модифицирующие структуру хряща, действуют медленно, поэтому для достижения эффекта их необходимо принимать в течение нескольких месяцев. Периартикулярное и внутрисуставное введение дискомфортно для пациентов. Интраартикулярные введения глюкокортикоидов опасны прогрессией деструкции хряща и эндокринными осложнениями. Для того чтобы исключить системные эффекты и нежелательные реакции со стороны внутренних органов, необходим поиск новых способов введения лекарственных средств.

Ключевые слова: остеоартроз, гонартроз, синовит, суставы, хронический болевой синдром, НПВС, хондропротекторы

Основная цель лечения остеоартроза (ОА) заключается в уменьшении боли, улучшении функциональной способности суставов, ограничении прогрессирования заболевания и улучшении качества жизни [4].

Одним из методов лечения остеоартроза (ОА) является умеренная физическая активность и лечебная физкультура (ЛФК) [34]. Основной задачей ЛФК в период обострения хронического воспаления суставов с ярко выраженным синовитом является снижение внутрисуставного давления, что достигается применением лечения положением, упражнений на расслабление мышц (аутогенная тренировка) и тракционной терапией (для нижних конечностей — вытяжение с помощью грузов). Любые (пассивные и активные) движения в пораженных суставах, приводящие к повышению внутрисуставного давления, усугубляют воспалительный процесс.

В период обострения ОА с умеренной выраженностью синовита основу ЛФК составляют динамические упражнения на гибкость. Укрепление периартикулярного мышечного аппарата является основной задачей ЛФК при минимальной выраженности синовита. Именно мышечный каркас берет на себя демпферную функцию, обеспечивая плавную передачу импульса поступательного движения на суставную поверхность и предохраняя сустав от скручивания и гипермобильности [34].

Иммобилизация сустава приводит к атрофии хряща [96], связок и мышц [68]. При физической активности микроциркуляция в суставных структурах улучшается [71], причем чем быстрее упражнения, тем лучше циркуляция в суставе [90].

■ Основная цель лечения остеоартроза заключается в уменьшении боли, улучшении функциональной способности суставов, ограничении прогрессирования заболевания и улучшении качества жизни [4].

При проведении исследования синовиальной жидкости у пациентов с гонартрозом, занимающихся ходьбой и физическими упражнениями, выявлено уменьшение уровня интерлейкина 1 (ИЛ-1) и цитокинов по сравнению с нетренирующейся контрольной группой [89]. Для пораженных суставов более безопасны изометрические упражнения, а из динамических упражнений наиболее безопасна ходьба [108]. Ис-

следование Н.М.Водянова и соавт., в которое вошли 89 пациентов с гонартрозом и 30 человек в контрольной группе, доказывает эффективность ЛФК с применением изометрических упражнений [7].

Deyle и соавт. сравнили эффективность комплекса изометрических и умеренных домашних упражнений с ультразвуковой терапией. К 4-й неделе исследования в основной группе был отмечен более значительный эффект [55].

До настоящего времени исследования МРТ последовательно показали благоприятное воздействие двигательной активности на хрящ коленного сустава [66, 72, 79, 112].

Применение для лечения ОА нижних конечностей ортопедических изделий, ортезов (брейсов) и ортопедических стелек оправдано с биомеханической точки зрения [99]. Так, Keating и соавт. сообщили, что у 50% субъектов с гонартрозом после ношения ортезов и стелек уменьшилась симптоматика ОА [76]. В 1987 г. Yashuda и Sasaki сообщали об их низкой эффективности в отношении варусной деформации коленных суставов, но отметили эффективность в отношении интенсивности боли [117]. Также используют ортопедические пособия в виде трости или костылей [93].

Диетотерапия при ОА. В американском исследовании приняли участие 450 пациентов с ожирением и ОА (средний

возраст 55 лет). Обследование проводили через 18 месяцев диеты. Улучшение было отмечено по всем критериям [88]. Умеренная физическая активность, даже у людей с большим индексом массы тела, может положительно влиять на состояние суставов [109].

Поведенческая терапия и обучение больных являются неотъемлемыми элементами комплексного лечения больных ОА [107]. В рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном S.M.Edworthy и G.M.Devins у 252 больных, сравнивалась эффективность двух подходов, способствующих более строгому соблюдению предписаний врача: применение специальной обучающей программы и пакета общей информации. Длительность наблюдения составила 8 недель. В группе обучения по специальной программе улучшение подвижности суставов было более выраженным, чем в контрольной группе [58].

В рандомизированном контролируемом исследовании В.Т.Маурер и соавт. (113 больных) сравнивалась эффективность выполнения изокинетических упражнений и прослушивания лекций о природе ОА. Через 12 недель наблюдения между группами не было выявлено статистически значимых различий, однако показана их эффективность в отношении интенсивности боли и качества жизни [85].

В российском исследовании, проведенном М.Н.Кирпиковой и соавт., изучено влияние терапевтического обучения 240 больных с ОА в сочетании с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника и суставов на информированность о заболевании, динамику физической активности и качество жизни. Обучение проходило в «Школе для больных с хроническим болевым синдромом». В результате был достоверно повышен уровень знаний пациентов о своем заболевании и факторах риска его развития и прогрессирования, а также повысилась приверженность к медикаментозной терапии. Включение терапевтического обучения в комплекс лечения способствует снижению болевого синдрома, повышению двигательной активности, улучшению самооценки здоровья. В результате обучения также оптимизируются стереотипы двигательной активности пациентов [19].

Местное применение поверхностного холода обеспечивает обезболивающий эффект. Это обусловлено тем, что в области воздействия холодного фактора температура подлежащих тканей быстро уменьшается, в результате чего в них снижается интенсивность метаболизма, потребление кислорода и скорость переноса различных веществ через мембраны. Холодовая компрессия адренергических волокон в подлежащих тканях вызывает выраженное рефлекторное сужение сосудов микроциркуляторного русла, спазм скелетных мышц, повышение вязкости крови. Через 1–3 часа после воздействия происходит выраженное реципрокное расширение

сосудов кожи, усиление метаболизма, релаксация мышц и повышение кровотока в охлажденных тканях — реактивная гиперемия [40]. В.Ю.Новиков и Г.Н.Пономаренко провели исследование 124 пациентов с гонартрозом до и после курса локальной криотерапии и отметили ее выраженное анальгетическое, локомоторно-корригирующее и метаболическое действие [33].

Под действием ультразвука происходят следующие эффекты: увеличение кровотока, болевого порога, интенсивности метаболизма, проницаемости клеточных мембран, по-

ступления питательных веществ в ткани, фагоцитарной активности макрофагов [86]. Ультразвук применяется при I–IV стадиях ОА. Суставы озвучивают при интенсивности от 0,2 до 0,8 Вт/см² в зависимости от величины мягких тканей, окружающих сустав. При ОА ультразвуковая терапия оказывает умерен-

ный обезболивающий эффект, однако некоторые авторы считают, что ее эффективность наравне с плацебо [104] или отсутствует [111].

При лечении ОА также применяется электромагнитная терапия: на организм человека воздействуют импульсным электромагнитным полем с напряженностью 0,1 В/м² с частотой следования пакетов радиоимпульсов, находящейся в пределах от 0,1 до 100 Гц, с шагом 0,01 Гц. Гомеостаз при этом не изменяется. Воздействие на организм человека импульсным электромагнитным полем можно осуществлять как локально через зону проекции органа, так и на весь организм [3, 10]. Лечебное воздействие обусловлено тем, что с помощью слабого электромагнитного поля вызывается резонанс в органах и системах [21].

Эффективность применения электромагнитных полей при ОА остается спорным вопросом [63]. D.Trock и соавт. показали эффективность данного метода лечения [110]. Р.А.Грехов и соавт. (2008) провели исследование, в котором приняли

участие 94 больных ОА. Пациентам основной группы, состоящей из 56 больных, проводили сеансы структурно-резонансной электромагнитной (СРЭМ) терапии. Сравнительные исследования показали значительное преимущество включения

СРЭМ в комплексное лечение больных ОА. СРЭМ терапия способствовала уменьшению или полному купированию болевого синдрома, оказывала позитивное влияние на тревожно-депрессивные нарушения, способствовала социально-психологической адаптации пациентов с ОА [11].

В физиотерапевтической практике для лечения ОА используют низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ), обладающее обезболивающим, противовоспалительным и противоотечным эффектами. Использование НИЛИ в комплексной терапии позволяет замедлить прогрессирование заболевания, оказывая влияние на деструктивные процессы, характерные для ОА [39].

■ Умеренная физическая активность, даже у людей с большим индексом массы тела, может положительно влиять на состояние суставов [109].

■ Благоприятное воздействие на пораженные суставы при ОА также оказывает бальнеотерапия [41].

В открытом рандомизированном 12-месячном проспективном исследовании, проведенном Л.В.Васильевой и соавт. (2008), в которое было включено 82 пациента с первичным ОА и 25 здоровых добровольцев, были выделены 3 группы. Пациенты I группы получали комплексную медикаментозную терапию и НИЛИ, II — медикаментозную терапию, в III группу вошли здоровые добровольцы. Анализ результатов комплексного лечения, включающего НИЛИ, выявил статистически достоверную положительную динамику большинства показателей по сравнению с проведением традиционной медикаментозной терапии. Применение НИЛИ позволяло снизить медикаментозную нагрузку хондропротекторами и НПВС/НПВС в лечении ОА [6].

Благоприятное воздействие на пораженные суставы при ОА также оказывает бальнеотерапия [41].

В настоящее время принята классификация противоартрозных препаратов по их фармакологическому действию, включающая 3 класса лекарственных препаратов: 1) симптоматические препараты быстрого действия; 2) симптоматические препараты медленного действия; 3) препараты, модифицирующие структуру хряща [2, 5].

Лечение ОА начинают с приема симптоматических препаратов быстрого действия. Первым в этой группе препаратов является парацетамол (ацетоминофен), наиболее часто используемый в симптоматической терапии боли при ОА. Гастроинтестинальная безопасность ацетоминофена была продемонстрирована в клинических испытаниях и метаисследованиях. Доказана безопасность применения парацетамола в дозе до 2 г/сут. в течение 2 лет при лечении ОА [70, 116]. Более высокие дозы ацетоминофена гепатотоксичны, а также могут приводить к гастропатиям, желудочно-кишечным кровотечениям. Передозировка ацетоминофена является частой причиной острой печеночной недостаточности. Дозу парацетамола можно повышать только до 4 г/сут. [62, 65, 87, 102].

Если парацетамол неэффективен через 7–10 дней после начала лечения, а также при наличии синовита, его, согласно рекомендациям EULAR, заменяют на НПВС [73].

Каждый день НПВС потребляют до 30 млн человек, а ежегодно — более 300 млн, их выписывают более 80% ортопедов, ревматологов, терапевтов и других специалистов, к которым обращаются пациенты с болью и воспалением [48]. В терапии ОА наиболее широко используются НПВС — неселективные ингибиторы ЦОГ: производные пропионовой кислоты (ибупрофен 1200–1800 мг/сут, кетопрофен 100 мг, ибупрофен до 1600 мг/сут) и арилуксусной кислоты (диклофенак 50–100 мг/сут, лорноксикам 12–16 мг/сут) [1, 29, 113, 114]. Золотым стандартом в лечении ревматологических заболеваний среди НПВС является диклофенак [38, 49].

Сравнительно недавно начато изучение прогипертензивного действия НПВС. Некоторые исследователи отмечают, что лечение НПВС сопровождается увеличением артериального давления [36, 69]. Еще одна проблема связана с потенци-

альной способностью НПВС снижать эффективность гипотензивной терапии [83, 100].

Индометацин, пироксикам и напроксен в средних терапевтических дозах и ибупрофен в высокой дозе снижают гипотензивный эффект бета-адреноблокаторов (атенолола, пропранолола), диуретиков (фуросемида, гипотиазида), ингибитора АПФ (каптоприла) и празозина в пределах 10–15 мм рт.ст. и не влияют на гипотензивное действие антагонистов кальция [50, 56, 78, 83]. Механизм их действия обусловлен подавлением активности циклооксигеназы — основного фермента метаболизма арахидоновой кислоты на пути ее превращения в простагландины (ПГ) в очаге воспаления. Регулирующий эффект, оказываемый ПГ на ИЛ-1 и ИЛ-6, ФНО- α и металлопротеиназу, отмечен во многих исследованиях [60, 74, 75, 82, 94, 95, 98, 106, 115].

Panico и соавт. в опытах на человеческих хондроцитах показал, что кетопрофен ингибируют ИЛ-1 β [97]. Следовательно, антиноцицептивный и противовоспалительный эффекты обусловлены подавлением синтеза ПГ [32].

Особую роль в терапии ОА играют селективные НПВС (мелоксикам, целекоксиб, нимесулид), что обусловлено частотой нежелательных эффектов неселективных НПВС и патогенетического лечения [8, 18, 30]. За счет подавления провоспалительных цитокинов, ингибирования синтеза оксида азота, стимулирования гликозаминогликанов (ГАГ) и гиалуроната эти препараты наиболее активны в лечении боли и воспаления при ОА [22, 25, 28, 45].

Механизм их действия обусловлен избирательным подавлением ЦОГ-2, который преобладает в очаге патологического процесса при ОА.

Также ЦОГ-2 оказывают выраженное отрицательное действие на сердечно-сосудистую систему [64, 67, 92, 105].

В связи с ulcerогенностью всех НПВС в настоящее время ведутся исследования других методов введения (суппозитории) [80, 81].

Существует много исследований по сравнительному действию обезболивающих препаратов. Анализ многочисленных американских исследований, проведенный E.J.Frech и M.F.Go (2009 г.), подтверждает опасность отрицательного действия системных препаратов НПВС на желудочно-кишечный тракт [61]. Есть исследования, в которых у неселективных НПВС частота осложнений гораздо меньше, чем у селективных [101].

В исследования, проведенные И.В.Филатовой и соавт., были включены 401 пациент с различными артритами (303 женщины и 98 мужчин), из которых 254 пациента с ОА. 38,4% — принимали диклофенак, 34,2% — нимесулид, 16,2% — ацеклофенак, индометацин — 5,5%, мелоксикам — 2,7%, ксефокам — 2%, ибупрофен — 2%, аспирин — 0,2%. Жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта отмечали 47,4% из общего числа и 46% больных ОА, причем наиболее часто — на мелоксикам (нимесулид). Профилактику осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта проводили 18% больных

■ Лечение НПВС сопровождается увеличением артериального давления [36, 69], а также снижением эффективности гипотензивной терапии [83, 100].

ОА. Во всех группах гастропатии встречались у 68% пациентов [42, 43].

В исследовании Е.А.Загребина и Я.М.Вахрушева приняли участие 83 больных с ОА (62 женщины и 21 мужчина). 42 пациента принимали неселективные НПВС, а 41 пациент — селективные НПВС. При терапии неселективными НПВС наблюдались следующие осложнения: нарушение пищеварительной функции кишечника — у 33,3% больных, нарушение всасывательной функции кишечника — у 40,5% больных, дуоденит в виде очаговой и диффузной гиперемии слизистой ДПК — у 21,4%, язва ДПК — у 11,9% больных, эрозии слизистой ДПК — у 14,3%. При приеме селективных НПВС наблюдались следующие осложнения: нарушение пищеварительной функции кишечника — у 17,1% больных, нарушение всасывательной функции кишечника — у 22,0% больных, дуоденит — у 4,9%, язва ДПК — у 2,4% [17].

Еще в 1971 г. J.H.Emmanuel и R.D.Montgomery отмечали ulcerогенное действие индометацина, ибупрофена и ацетилсалициловой кислоты [59].

Обширный анализ, проведенный R.A.Moore и соавт., подтверждает отрицательное влияние на желудочно-кишечный тракт. Селективные НПВС на 50% эффективнее, чем неселективные. Это продемонстрировано в ходе больших рандомизированных исследований (34 460 пациентов), метаанализах рандомизированных испытаний (52 474 пациента) и наблюдательных исследованиях в клинической практике (3093 пациента). Авторы сделали вывод о целесообразности применения гастропротекторов. В 11 наблюдательных исследованиях были изучены 1,6 млн. пациентов, из которых 911 000 принимали НПВС, и было показано, что 76% пациентов с факторами риска заболеваний желудочно-кишечного тракта не получали гастропротекторы. Исключение составили американские ветераны, 75% которых на фоне терапии НПВС получали гастропротекторы [91]. О необходимости приема гастропротекторов, в частности ингибиторов протонной помпы, говорится в работе профессора И.В.Маева [23].

Еще одним методом лечения ОА, который также применяется при выраженном синовите, является внутрисуставное введение растворов НПВС [31, 47, 54].

Применение внутрисуставных глюкокортикоидов, таких как триамцинолон, метилпреднизолон и бетаметазон, само по себе очень опасно. Инъекции проводят не чаще 3 раз в год из-за возможности развития серьезных осложнений, связанных с патологией надпочечников [26]. Возможно отрицательное воздействие на хрящ. Препараты данной группы оказывают хороший, но непродолжительный эффект. Поэтому после инъекции стероидного препарата часто назначают НПВС и хондропротекторы [44]. Эффективность внутрисуставного введения стероидных препаратов хорошо изучена [53, 77, 103].

В исследовании А.В.Глазунова (2009) продемонстрирована эффективность внутрисуставных и околосуставных введе-

ний триамцинолона ацетонида с раствором местного анестетика в сравнении с изолированным введением последнего. Эффект сохранялся в течение 8 недель [9]. Лечение проводилось на фоне выраженного синовита.

Симптоматическим препаратам медленного действия, модифицирующим структуру хряща, являются глюкозамин сульфат и хондроитин сульфат. Их применяют перорально и местно в виде мази и геля.

Противовоспалительное действие глюкозамин сульфата (1А) обусловлено ингибированием фактора активации провоспалительных генов. Он является компонентом суставного хряща, субстратом синтеза протеогликанов хондроцитами, участвует в синтезе глюкуроновой кислоты, а также подавляет активность металлопротеиназ [16].

Л.Н.Денисов и соавт. представил результаты открытого сравнительного рандомизированного 12-недельного иссле-

дования эффективности, переносимости и безопасности препарата Стопартроз (глюкозамин сульфат) в сравнении с диклофенаком у пациентов с гонартрозом (242 больных; основная группа 161 пациент, контрольная — 81). В основной группе отмечено более выраженное улучшение по всем показателям

ВАШ (визуально-аналоговая шкала) и индексу WOMAC (Western Ontario and Mc-Master Universities Arthrose). Хондропротективное действие стопартроза подтверждено данными УЗИ. В контрольной группе толщина хряща осталась без изменений [12].

В рандомизированном 3-месячном открытом сравнительном пострегистрационном исследовании, проведенном Е.А.Порошиной и соавт. [35], приняли участие 30 больных. Пациенты I группы (20 больных) — принимали стопартроз, II (10 больных) — диклофенак. В основной группе через месяц терапии стопартрозом по ВАШ отмечено снижение интенсивности боли в покое на 41% от исходных значений, а ВАШ при движениях составил 45% от исходных значений. Через 3 месяца проводимого лечения отмечено уменьшение боли в покое на 70%, при движении — 72% от исходных показателей. Через месяц после окончания терапии показатели боли в покое и при нагрузке оставались стабильными и составляли 32 и 29% от исходных значений соответственно. В группе сравнения уменьшение боли было менее выраженным, а через месяц после окончания курса приблизилось к исходным показателям. По WOMAC в I группе были получены следующие показатели: уменьшение боли на 56%, снижение ограничения подвижности на 52%, затруднения в выполнении повседневной деятельности на 53%.

Еще одним компонентом суставного хряща является хондроитин сульфат. Он входит в состав экстрацеллюлярного матрикса и представляет собой полианионный гликозаминогликан [27]. У больных ОА отмечается его снижение в синовиальной жидкости [15]. Прием препаратов на его основе повышает функциональную активность и снижает болезненность у больных ОА.

■ Препараты, модифицирующие структуру хряща, медленнодействующие, поэтому для достижения эффекта их необходимо принимать в течение нескольких месяцев.

В открытом рандомизированном 18-месячном проспективном параллельном исследовании (80 больных), проведенном Е.С.Цветковой и соавт., показано влияние ацетаминофена, глюкозамин сульфата, хондроитин сульфата и мовалиса на симптомы и течение гонартроза. Анальгетическое действие подтверждено для всех исследуемых препаратов. Противовоспалительное действие глюкозамин сульфата, хондроитин сульфата и мовалиса доказано достоверной динамикой индексов WOMAC и Lequesne, а также результатами УЗТ, МРТ и артроскопии. Способность глюкозамин сульфата, хондроитин сульфата и мовалиса замедлять прогрессирование гонартроза подтверждена стабилизацией ширины суставной щели, уменьшением хондропатии (по данным МРТ и артроскопии). При сравнении частоты и выраженности нежелательных явлений не отмечено статистически значимых различий между группами, за исключением гепатотоксичности, зарегистрированной только при приеме ацетаминофена [46].

К симптоммодифицирующим препаратам относят алфлутоп, в состав которого входит гиалуроновая кислота, хондроитин-4 и хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, полипептиды, аминокислоты и микроэлементы [37].

В работе Л.Н.Долгова и соавт. (72 пациента) представлены результаты сравнительного исследования эффективности внутрисуставного введения алфлутопа и глюкокортикоидов. В целом при лечении глюкокортикоидами боли значительно уменьшались в обеих возрастных группах. При терапии алфлутопом анальгетический эффект был гораздо менее выражен и полностью отсутствовал у лиц старшей возрастной группы [13].

Н.И.Коршунов и соавт. провел оценку действия алфлутопа у больных ОА по данным МРТ после 12 месяцев наблюдения (85 больных) [20]. Результаты исследования доказали эффективность хондропротективного действия препарата.

О.Ю.Майко и Г.Г.Багирова провели сравнительное исследование препаратов Структур и Хондролон (100 больных). Лечение больных в I группе (30 человек) проводилось Хондролоном, во II (30 человек) — Структуром, в III (40 человек) — диклофенаком. Оценивалась эффективность интермиттирующих курсов и продолжительность их действия. Во всех группах был отмечен положительный эффект лечения по основным клиническим показателям. Достоверным было улучшение болевого синдрома по ВАШ, функциональных те-

стов, индекса Lequesne, показателям шкал индекса WOMAC. Положительная динамика клинических симптомов и тестов при лечении хондролоном и структуром была сопоставима, но увеличивалась медленнее при терапии структуром (в основном через 3 месяца терапии), а при лечении хондролоном — через 2 месяца [24].

К препаратам, модифицирующим структуру хряща, также относятся неомыляемые соединения авокадо и сои, например пиаскледин. Препарат содержит неомыляемое соединение соевых бобов и авокадо, получаемое из их экстрактов в результате гидролиза в соотношении 2:1. Пиаскледин оказывает анаболическое влияние на обмен хрящевой ткани за счет увеличения экспрессии трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (ТФР $\beta 1$) и ТФР $\beta 2$, а также ингибирует простагландин Е2, ИЛ-6, ИЛ-8 и синтез металлопротеиназ, воздействуя на катаболический процесс, и замедляет дегградацию хрящевой ткани [14]. В зарубежной литературе есть данные о хорошей эффективности и переносимости препарата и отсутствии тяжелых побочных реакций [52, 84].

В работе М.С.Елисеева и соавт. проведена оценка эффективности и безопасности пиаскледина (30 больных). В течение 2 месяцев больные принимали пиаскледин 300 мг/сут. Через 2 месяца приема препарата выраженность боли в суставах по ВАШ уменьшилась как в покое, так и при движении. Побочных эффектов, послуживших причиной отмены препарата, зафиксировано не было [14].

Консервативное лечение обычно применяется в комплексе на фоне базовой системной терапии НПВС. Препараты, модифицирующие структуру хряща, медленнодействующие, поэтому для достижения эффекта их необходимо принимать в течение нескольких месяцев. Периартикулярное и внутрисуставное введение дискомфортно для пациентов и часто сопровождается развитием осложнений. Интраартикулярное введение глюкокортикоидов может привести к прогрессии деструкции хряща и эндокринным осложнениям. Для того чтобы исключить системные эффекты и нежелательные реакции со стороны внутренних органов (ульцерогенное действие, диспепсические явления, повышение артериального давления, гепатотоксическое действие и многое другое), необходимо искать новые способы введения лекарственных средств.



ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И. Современные представления о диагностике и лечении остеоартроза / Л.И. Алексеева // Русский медицинский журнал. — 2000. — Т. 8. — № 9. — С. 377—382.
2. Алексеева Л.И., Беневоленская Л.И., Насонов Е.Л. и др. Структур — новый эффективный препарат для лечения остеоартроза. // Терапевтический архив. — 1999. — № 5. — С. 51—53.
3. Алексеева Н.П. Клиническое и экспериментальное обоснование лечебного использования импульсных магнитных полей низкой частоты и мощности у больных гипертонической болезнью: Автореф. дис... д-ра мед. наук/Н.П. Алексеева. — М., 1988. — 21 с.
4. Алексеева, Л.И. Остеоартроз: из прошлого в будущее / Л.И. Алексеева, Е.С. Цветкова // Научно-практическая ревматология. — 2009. — № 2. Приложение. — С. 31—37.
5. Валат, Жан-Пьер. Патогенетическое лечение может стать реальным // Медицинский курьер. — 1998. — № 3—4. — С. 43—44.

Полный список литературы Вы можете запросить в редакции.