

Полиморфизм болевого синдрома при остеоартрозе, обезболивающая и противовоспалительная терапия

Н.А.Хитров

ФГУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва

В настоящее время можно пересмотреть известное образное выражение о том, что остеоартроз (ОА) – это «золушка» в артрологии. В последние годы заболеванию уделяется все более пристальное внимание из-за обнаружения сложных и разнообразных механизмов развития болезни, возрастания частоты встречаемости, высокой инвалидизации при ОА.

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].

ОА является распространенной формой суставной патологии, им болеет 10–20% населения. Заболевание коррелирует с возрастом, чаще развивается после 30–35 лет, а у людей старше 70 лет рентгенологические признаки ОА встречаются до 90% случаев.

До конца не установлен эпицентр поражения при ОА – хрящ или субхондральная кость, откуда хрящ получает питание. Суставной гиалиновый хрящ не имеет нервных окончаний и кровеносных сосудов и остается открытым вопрос – откуда он получает питание из внутрисуставной синовиальной жидкости или субхондральной кости. При ОА дегенеративные процессы в хряще и в субхондральной кости протекают параллельно.

Симптоматика при ОА включает болевой синдром, уменьшение объема движений, минимальную утреннюю скованность менее 30 минут, нестабильность сустава, крепитацию, отек. Болевой синдром, наиболее частый и выраженный симптом при ОА – явление неоднородное и включает в себя ряд причинных факторов [1, 2].

К развитию болевого синдрома следует подходить с учётом жизнедеятельности целостного организма и рассматривать боль не как местный патологический процесс, а как общее расстройство, при котором играют роль факторы конституциональной неполноценности в системе соединительной ткани. Сустав является основным органом-мишенью поражения при ОА, суставная боль наиболее часто определяет клинику заболевания. Рассматривая суставы, как структурную единицу организма, морфофункционально связанную с другими тканями и системами, боль при ОА необходимо расценивать как интраартикулярную, параартикулярную и экстраартикулярную, связанную с сопутствующими поражениями других органов и систем, а в широком смысле боль можно представить как внутриорганную, параорганную и боль, связанную с сопутствующими заболеваниями (таблица).

Интраартикулярная боль при ОА носит неоднородный характер. В целом для ОА характерен **механический ритм болей** – возникновение боли под влиянием физической нагрузки и стихание за период отдыха, что связано со снижением амортизационных способностей хряща и подхрящевых костных структур к нагрузкам.

Возможны **ночные боли**, связанные с венозным стазом и повышением кровяного внутрикостного давления в спонгиозной части кости. Нередко боли в пораженных суставах усиливаются под влиянием **неблагоприятных метеорологических условий** – высокого атмосферного давления, низкой температуры, повышения влажности, которые могут воздействовать на интраартикулярные барорецепторы.

Кратковременная **«стартовая боль»** возникает при первых движениях после покоя и вскоре проходит на фоне двигательной активности. Стартовые боли обусловлены трением суставных поверхностей, на которых оседает детрит – продукт разрушения хрящевой ткани. В процессе нескольких движений в су-

Виды боли в артрологии	
Суставная боль	Органная боль
Интраартикулярная	Внутриорганная
Параартикулярная	Параорганная
Экстраартикулярная	Внеорганная
(связанная с сопутствующими заболеваниями)	

ставе детрит выталкивается в завороты суставной сумки и боли прекращаются.

Возможна так называемая «**блокада сустава**» – быстро развивающийся резко выраженный болевой синдром вследствие ущемления «суставной мышцы» – костного или хрящевого фрагмента между суставными поверхностями. При этом боль лишает больного возможности выполнять малейшие движения в данном суставе. Блокаде коленного сустава способствует часто развивающаяся при ОА дегенеративная менископатия.

Боли при движении, «стартовая» боль и «блокада сустава» объясняются нарушениями кинематики сустава, поэтому в покое данная болезненность, как правило, уменьшается. ОА – первично хроническое заболевание. Человек, у которого возник ОА, обречен страдать им навсегда и сталкивается с суставной болью на протяжении всей своей оставшейся жизни. В данных случаях боль носит охранительный характер и, как «сторожевой пес здоровья», определяет лечебный шадящий двигательный режим для больного, является своего рода индикатором адекватности физической нагрузки на суставы.

Иной механизм боли формируется при синовите. Тогда появляется постоянная боль, связанная с длительной сенситизацией ноцицепторов в процессе воспаления. Данную боль, которой сопутствуют утренняя скованность, припухлость сустава, локальное повышение кожной температуры, можно трактовать как хроническую, которая в сочетании с вегетативными, психологическими и эмоциональными факторами теряет приспособительное биологическое значение. Это обуславливает лечение хронического болевого синдрома препаратами, подавляющими воспаление, к которым, прежде всего, относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [3, 4].

Параартикулярная боль при ОА связана с поражением околосуставного аппарата, который наравне с собственно суставами отвечает за двигательную активность человека. При ОА у пожилых людей часто отмечаются дегенеративные изменения параартикулярных мягких тканей: фиброз мышечной ткани, кальцифицирующие и оссифицирующие тендиниты. Ишемические, нейротрофические, фиброзно-склеротические нарушения приводят к воспалительным и дистрофическим изменениям в параартикулярных структурах с болевым синдромом. Изменение стереотипа движений в артрозном суставе увеличивает компенсаторную нагрузку на параартикулярный аппарат с развитием локальных лигаментитов, теносиновитов, миозитов, бурситов, энтезопатий.

Экстраартикулярная боль при ОА связана с сопутствующими заболеваниями, которые значительно чаще обнаруживаются у пожилых пациентов. Парестезии нижних конечностей при атеросклеротическом дисциркуляторном поражении ЦНС, клиника застойной сердечной недостаточности по большому кругу кровообращения, атеросклероз сосудов нижних конечностей существенно влияют на боли в коленных суставах у данных больных.

Болевой синдром является краеугольным камнем клиники ОА, во многом определяющим другие симптомы. Суставная боль при ОА меняет лимфо- и кровоток в суставе, усугубляя трофику сустава, усиливая внутрисуставные процессы дегенерации, деградации и деструкции хряща и субхондральной кости. Усиление боли вызывает реактивный спазм близлежащих мышц, принимающих участие в движении сустава, что приводит к контрактурам суста-

вов. Изменения характера боли характерно при усилении синовита. Болевой синдром при ОА уточняет диагноз, определяет двигательный режим и отражает качество проводимой терапии.

Лечение ОА до конца не разработано, доказательством чего являются многочисленные операции по замене дегенеративно разрушенных суставов искусственными [1, 5].

Определяющим фактором лечения ОА является механическая разгрузка сустава. Сюда входят рекомендации по снижению массы 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 разгрузке поврежденных поверхностей суставов. Лечебная физкультура должна проводиться в положении сидя или лежа, в безболевой зоне с включением пассивных движений.

Простые анальгетики, наиболее часто используемые при ОА, тем не менее, наименее приемлемы, т.к. не действуют на патогенетические звенья синовита, что нивелирует их эффект. Кроме того, простые и опиоидные анальгетики вызывают феномен «анальгетической личности», при которой больной, не чувствуя боли, чрезмерно расширяет свою двигательную активность, которая не улучшает, а усугубляет как вторичное воспаление, так и клинику болезни. Назначение миорелаксантов при ОА, патогенетически обусловленное, чревато в применении у пожилых больных, так как может ухудшить координацию движений больного.

Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов (ГК) с предварительной аспирацией воспаленной синовиальной жидкости показаны при наличии синовита сустава. Данное лечение относится к «терапии отчаяния» из-за отрицательного воздействия ГК на хрящ и субхондральную кость. Возможно системное воздействие ГК на организм больного, что проявляется в повышении массы тела, АД, поражении ЖКТ, развитии остеопороза – заболеваниях, которые часто сопутствуют как самому ОА, так и обусловлены лечением ОА. Технически удалить жидкость из сустава и ввести ГК в его полость достаточно сложно, так как деформированная суставная щель сужена из-за наличия остеофитов; капсула сустава фиброзно склерозирована, воспалительного экссудата в полости сустава при ОА мало в сравнении с синовитом при первичных артритах.

Действие пролонгированных ГК при ОА короткое. Если эффект ГК при артритах сохраняется более 1 мес, то при ОА не более 3 нед. Тем не менее, по современным требованиям введение ГК рекомендуется проводить не чаще 2 раз в год. Если возникает необходимость более частого введения ГК, то необходимо пересматривать всю терапию ОА у данного больного [1].

Хондропротекторы – лекарственные средства, содержащие структурные элементы хрящевой ткани, призваны замедлить катаболические процессы в хрящевой ткани. Мы лишь ждем прорыва в создании новых препаратов данной группы с высоким клинико-морфологическим эффектом. Осложняет анализ эффективности хондропротекторов сложность прижизненной оценки толщины и структуры хряща.

Финальной стадией лечения ОА являются ортопедические коррекции в виде назначения тростей, ортезов, эндопротезирование.

При подходе к лечению ОА необходимо основываться на нескольких положениях.

1. Боль при ОА, являющаяся ведущим симптомом и причиняющая мучительные страдания, требует скорейшего лечения. Эффективное купирование болевого синдрома является первоочередной задачей фармакотерапии ОА, т.к. боль является одним из наиболее тягостных ощущений, определяющих тяжесть страданий и изменение качества жизни пациента. Быстрота достижения и стойкость анальгетического эффекта относятся к основным критериям оценки адекватности лечения, по крайней мере, с точки зрения больного.
2. Синовит при ОА усугубляет клинику ОА, обостряя все симптомы, и снижает качество жизни больного. Главная трагедия синовита при ОА состоит в его деструктивном действии на хрящ за счет активации литических ферментов на фоне активации фагоцитарных, воспалительных, иммунных и ферментноклеточных реакций, которые усиливают катаболические процессы в структурах сустава.
3. Лечение необходимо проводить в короткие сроки, чтобы активный синовит, утяжеляющий боль, был бы быстро купирован и не оказал патологического деструктивного воздействия на суставные ткани. При ОА острый болевой синдром обычно сопровождается выраженной воспалительной реакцией.
4. Важнейшим классом лекарств, используемых для патогенетической терапии болевого синдрома (особенно в тех ситуациях, когда развитие боли тесно связано с процессами тканевого воспаления и, особенно, синовита), являются НПВП. Их отличается хорошо доказанная эффективность, предсказуемость фармакологического действия, доступность и удобство применения [6, 7].
5. Длительное или постоянное применение НПВП нецелесообразно ввиду повышения риска развития осложнений, а также отрицательного влияния ряда препаратов этой группы на метаболизм хряща. Поэтому данные препараты рекомендуются больному на период обострения ОА [8–10].
6. Множество соматических заболеваний сопутствуют ОА, что часто встречается у пожилых людей. Терапия не должна иметь побочных действий, чтобы не усугубить клинику сопутствующих болезней. Хорошо известно, что основное фармакологическое действие НПВП связано с блокадой циклооксигеназы (ЦОГ)-2, фермента, активно синтезирующегося в очагах повреждения и воспаления клетками воспалительного ответа и отвечающего за синтез важнейших медиаторов боли и воспаления – простагландинов. Осложнения, возникающие при приеме НПВП (прежде всего со стороны ЖКТ), традиционно связываются с подавлением «физиологической» формы ЦОГ-1, играющей важную роль в поддержании многих параметров гомеостаза человеческого организма, в том числе, защитного потенциала слизистых оболочек ЖКТ [11, 12].
Тем не менее, «физиологическая» ЦОГ-1 также принимает участие в процессе развития воспаления и поэтому подавление ее активности в области повреждения (не во всем организме!) может рассматриваться как положительный момент. Именно такое свойство имеет мелоксикам, обладающий умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2, практически не влияющий на «физиологическую» ЦОГ-1 в слизистой оболочке желудка, но эффективно подавляющий ее в очагах воспаления [13–16].
Важно то, что помимо основного действия (блокады ЦОГ), мелоксикам имеет ряд иных фармакологи-

ческих свойств, позволяющих прогнозировать его высокую эффективность при лечении боли и воспаления. Это влияние на синтез важнейших провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α), блокада синтеза металлопротеиназ, антигистаминное действие, снижение активности в очагах воспаления агрессивных клеток (макрофагов и нейтрофилов), а также другие противовоспалительные механизмы.

7. Для борьбы с болевым и противовоспалительным синдромом в виде синовита при ОА желательно использовать внутримышечный способ введения лекарственного препарата как быстродействующий способ, с одной стороны, так и оказывающий минимальное побочное воздействие на ЖКТ – с другой.

Для лечения болевого и воспалительного синдрома, проявляющегося вторичным синовитом коленного сустава был выбран Амелотекс – международное непатентованное название мелоксикам – 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. Одна ампула (1,5 мл) содержит в качестве активного вещества 15 мг мелоксикама.

На основании данных ультразвукового исследования были отобраны 11 больных ОА в стадии синовита коленного сустава. За синовит коленного сустава принималось наличие жидкости в супрапателлярном завороте [17]. У 7 человек отмечалось утолщение синовиальной оболочки, у остальных 4 пациентов утолщенная синовиальная оболочка выявлена не была. Типичные эхограммы супрапателлярного заворота при продольном и поперечном сканировании с наличием синовиальной жидкости (длинная стрелка) и утолщенной синовиальной оболочкой (короткая стрелка) представлены на рис. 1 и 2.

В данную группу вошли 1 мужчина и 10 женщин, среднего возраста $62,3 \pm 9,6$ лет и давностью заболевания $7,4 \pm 4,5$ лет. I-я рентгенологическая стадия ОА по Kellgren отмечена у 2 больных, II-я – у 6 пациентов и III-я – у 3 больных. Из сопутствующих заболеваний преобладала сердечно-сосудистая патология и атеросклеротическая дисциркуляторная энцефалопатия. Кроме того, у 1 больного отмечена мочекаменная болезнь, у 2 – сахарный диабет 2-го типа, у 1 – аллергические реакции в анамнезе, у 2 – хронический гастрит в стадии ремиссии.

Амелотекс назначался по 1,5 мл внутримышечно 1 раз в день в течение 10 дней. На фоне лечения Амелотексом другая терапия не проводилась, кроме стандартных рекомендаций по режиму. Также другие методы лечения не использовались в течение 2 нед до начала лечения Амелотексом. Внутрисуставные и параартикулярные инъекции стероидов не проводились пациентам за 1 месяц до начала терапии Амелотексом.

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

Рис. 1. Эхограмма жидкости и синовиальной оболочки в супрапателлярном завороте (продольное сканирование)

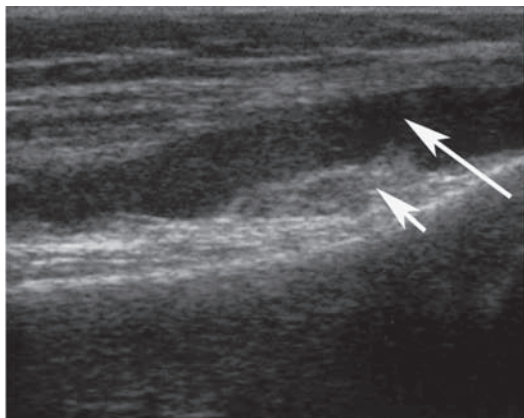
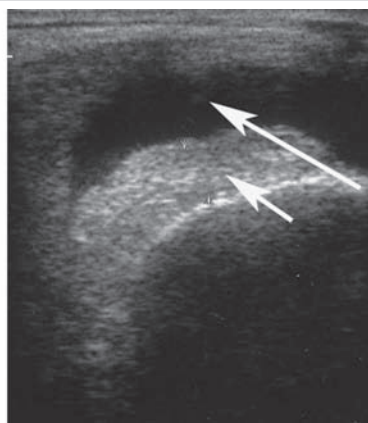


Рис. 2. Эхограмма жидкости и синовиальной оболочки в супрапателлярном завороте (поперечное сканирование)



по ВАШ снизилась с $79,5 \pm 9,1$ мм до $35,6 \pm 5,7$ мм. Средняя окружность больного коленного сустава уменьшилась с $44,7 \pm 3,6$ см до $42,3 \pm 3,1$ см. Объем сгибания в коленном суставе в среднем увеличился с $95,3 \pm 9,2^\circ$ до $126,3 \pm 8,2^\circ$.

При контрольном ультразвуковом исследовании коленного сустава после лечения у 6 больных жидкость в супрапателлярной зоне отсутствовала, что соответствовало эхографической картине представленной на рис. 3 и 4. У 4 – ее количество значительно уменьшилось, при этом на фоне уменьшения количества жидкости снизилась толщина синовиальной

Рис. 3. Эхограмма супрапателлярного заворота после лечения (продольное сканирование)

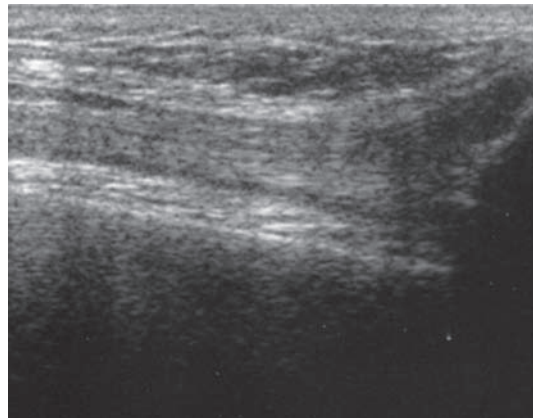
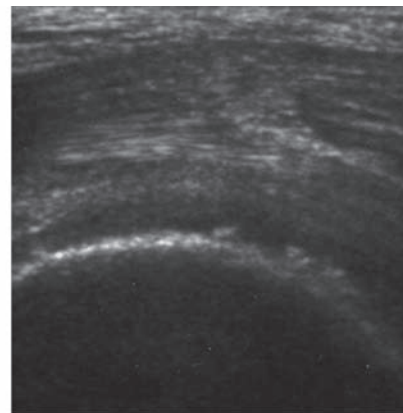


Рис. 4. Эхограмма супрапателлярного заворота после лечения (поперечное сканирование)



оболочки. Только у 1 больного количество жидкости осталось примерно в прежнем количестве.

По окончании лечения Амелотексом значительное улучшение отметили 6 больных, улучшение – 4, отсутствие динамики – 1 больной. Отрицательной динамики при лечении Амелотексом не отмечено.

Показатели общего анализа и биохимических констант 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.

Информация о препарате

АМЕЛОТЕКС (Сотекс ФармФирма)
Мелоксикам
Таблетки 7,5 мг, 15 мг

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 приема внутрь 89%. Прием пищи не влияет на абсорбцию. Концентрация в плазме дозозависима. Время достижения C_{max} – 5–6 ч. C_{ss} создается 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 неизменном 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.

Таким образом, при лечении ОА внутримышечным курсом Амелотекса показано его симптом-модифицирующее действие, проявившееся в уменьшении болевого синдрома, уменьшении припухлости в суставе, увеличении объема движений. Амелотекс участвует в редукции синовита. Отмечена хорошая переносимость Амелотекса и его клиническая эффективность у больных синовитом коленного сустава при остеоартрозе.

Литература

1. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005; 99–111.
2. Цурко В.В. Остеоартроз: проблема гериатрии. М.: Нью-диа-мед, 2004; 136.
3. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: рук. для практикующих врачей / Под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М.: Литтерра, 2003; 507.
4. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты в ревматологии. Лечащий врач. 2006; 2: 3–6.
5. Brandt K.D. Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis. Professional communications. 2000; 304.
6. Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Критерии выбора нестероидного противовоспалительного препарата. Справочник практического врача. 2007; 5: 5: 13–17.
7. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Русский медицинский журнал. 2006; 14: 25: 1769–1777.
8. Сороцкая В.Н., Каратеев А.Е. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2005; 4: 34–37.
9. Ding C. Do NSAID affect the progression of osteoarthritis? Inflammation. 2002; 26: 139–142.
10. Tannenbaum H., Bombardier C., Davis P., Russel A. For the Third Canadian Consensus Conference Group. J. Rheumatology. 2005; 33: 140–157.
11. Цветкова Е.С., Панасюк Е.Ю., Иониченок Н.Г., Рубцов О.В. Перспективы применения ингибиторов циклооксигеназы–2 при остеоартрозе. Consilium medicum. 2004; 6: 2: 100.
12. 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; 132: 134–143.
13. Годзенко А.А. Перспективы применения мелоксикама в лечении суставных синдромов. Русский медицинский журнал. 2006; 14: 25: 1846–1848.
14. Насонов Е. Л. Кардиоваскулярные осложнения ингибиторов ЦОГ-2 – вопросов больше, чем ответов. Русский медицинский журнал. 2005; 13: 7: 383–391.
15. 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; 8: 6: 305–315.
16. 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.
17. Practical musculoskeletal ultrasound / Ed. by E.G. McNally. Oxford.: Churchill livingstone, 2005; 43–84.