

В.В. КОСАРЕВ, д.м.н., профессор, С.А. БАБАНОВ, д.м.н., профессор,
ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИКО- ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОСТЕОАРТРОЗА:

МЕСТО КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ (ХОНДРОИТИН + ГЛЮКОЗАМИН)

В статье отражены современные взгляды на этиологию и патогенез остеоартроза (ОА), рассматриваются факторы риска и клинические проявления заболевания. Представлены нефармакологические и фармакологические подходы к лечению ОА. Подчеркивается роль хондропротекторов в комплексной терапии заболевания, приведены данные доказательной медицины, подтверждающие эффективность применения глюкозамина и хондроитина при остеоартрозе.

Ключевые слова: остеоартроз, дегенерация суставного хряща, симптом-модифицирующие препараты замедленного действия, хондроитин, глюкозамин

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТЕОАРТРОЗА

В настоящее время остеоартроз понимают как хроническое медленно прогрессирующее заболевание суставов, характеризующееся разрушением суставного хряща и подлежащей костной ткани, развитием остеофитов. Остеоартроз – самое частое заболевание суставов среди болезней опорно-двигательного аппарата. По данным Всемирной организации здравоохранения, остеоартрозом болеет более 4% населения земного шара, а в 10% случаев он является причиной утраты трудоспособности, вызывая ухудшение качества жизни и социальной адаптации больных. В возрасте 65 лет его частота составляет 50%, а в возрасте старше 75 лет достигает 80%. Заболеваемость остеоартрозом в РФ составляет 580 на 100 тыс. населения [1, 2].

В настоящее время остеоартроз рассматривается травматологами-ортопедами, ревматологами как хроническое прогрессирующее заболевание сино-

виальных суставов, при котором поражается в первую очередь гиалиновый хрящ и субхондральная кость [1, 2].

Выделяют две основные формы остеоартроза: первичный и вторичный, возникающий на фоне различных заболеваний, травм суставов [2].

I. Первичный (идиопатический)

А. Локализованный: суставы кистей. Суставы стоп. Коленные суставы. Тазобедренные суставы. Позвоночник. Другие суставы.

Б. Генерализованный (3 группы суставов и более): с поражением дистальных и проксимальных межфаланговых суставов. С поражением крупных суставов. Эрозивный.

II. Вторичный

А. Посттравматический.

Б. Врожденные, приобретенные заболевания или эндемические заболевания (болезнь Пертеса, синдром гипермобильности и др.).

В. Метаболические болезни: охроноз, гемохроматоз, болезнь Вильсона, болезнь Гоше.

Г. Эндокринопатии: акромегалия, гиперпаратиреоз, сахарный диабет, гипотиреоз.

Д. Болезнь отложения кальция.

Е. Нефропатии (болезнь Шарко).

Первичный остеоартроз развивается, как правило, после 45 лет, чаще у женщин. Выделяют локаль-

ную форму первичного остеоартроза, когда поражаются различные группы суставов: коленные, тазобедренные, суставы кистей, и генерализованную – при наличии поражения 3 и более суставных групп (табл. 1). При этом наиболее частой и характерной локализацией первичного артроза являются коленные суставы, межфаланговые суставы кистей, позвоночник, первый палец стопы и тазобедренные суставы.

Возникновение вторичного остеоартроза всегда имеет конкретную причину (табл. 2). Заболевание может развиваться в результате взаимодействия различных внутренних (возраст, женский пол, менопауза у женщин, дефекты развития, наследственная предрасположенность) и внешних факторов (травма, чрезмерные спортивные и профессиональные нагрузки, избыточная масса тела), что приводит к повреждению суставного хряща и/или подлежащей костной ткани. Развитие ОА может быть следствием однократной тяжелой внутрисуставной травмы либо постоянной микротравматизации, перенапряжения сустава, которые связаны с профессиональной деятельностью. Профессиональный артроз наблюдается обычно в молодом или среднем возрасте. Наиболее часто поражаются суставы кисти при работе, требующей систематического напряжения кистей, выполняемой в быстром темпе и сопровождающейся травматизацией суставов (сапожники, кузнецы). Поражение крупных суставов чаще встречается у людей, выполняющих тяжелую работу (горнорабочие, каменщики)

Таблица 1. Варианты течения первичного остеоартроза

Варианты течения	Локализация поражений
Локализованный	Суставы кистей. Суставы стоп. Коленные суставы. Тазобедренные суставы. Позвоночник. Другие суставы
Генерализованный (3 группы суставов и более)	С поражением дистальных и проксимальных межфаланговых суставов. С поражением крупных суставов. Эрозивный

[3–5]. Особое место среди факторов риска развития остеоартроза занимает избыточный вес. Так, у женщин с ожирением остеоартроз коленных суставов развивается в 4 раза чаще по сравнению с женщинами с нормальным весом. То же относится и к тазобедренным суставам. Установлено, что избыточный вес способствует не только развитию заболевания, но и более быстрому его прогрессированию, приводящему к инвалидности [1, 2].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА ОСТЕОАРТРОЗА

Основными клиническими проявлениями остеоартроза являются боль и деформация суставов, которые становятся причиной их функциональной недостаточности. Заболевание развивается постепенно с появления небольшой боли в суставах, испытывающих наибольшую нагрузку (коленные, тазобедренные, плюснефаланговый сустав I пальца

Таблица 2. Заболевания и состояния, вызывающие развитие вторичного остеоартроза

Посттравматический	В результате перенесенной травмы сустава
Профессиональный	Возникновение заболевания может быть следствием однократной тяжелой внутрисуставной травмы либо связано с длительной микротравматизацией, перенапряжением сустава
Поражение суставов в результате врожденных, приобретенных заболеваний или эндемических заболеваний	При болезни Пертеса, синдроме гипермобильности суставов и др.
Поражение суставов в результате метаболических болезней	При охронозе, гемохроматозе, болезни Вильсона, болезни Гоше
Поражение суставов в результате эндокринопатий	При акромегалии, гиперпаратиреозе, сахарном диабете, гипотиреозе
Поражение суставов при болезни отложения кальция	При болезни отложения кальция
Поражение суставов при нефропатии	При болезни Шарко
Поражение суставов при других заболеваниях	При аваскулярном некрозе, ревматоидном артрите, болезни Педжета и др.

стопы). Вначале, как правило, поражается один сустав, в последующем присоединяются другие. При этом если в начале заболевания боли механического характера возникают периодически после значительной физической нагрузки и быстро проходят в покое, то по мере прогрессирования патологического процесса интенсивность боли увеличивается, она не проходит после отдыха и появляется в ночные часы. При прогрессировании патологического процесса может появляться т. н. метеочувствительность: интенсивность боли меняется в зависимости от температуры, влажности воздуха и атмосферного давления, которое оказывает влияние на давление в полости сустава. Кроме того, по мере прогрессирования остеоартроза боль может возникать (и/или усиливаться) при изменении положения тела, при вставании со стула, спуске по лестнице.

Появление болей ночью (в первую половину) свидетельствует об активизации воспаления в суставе. Боли часто сочетаются с утренней скованностью, которая является признаком латентно протекающего воспалительного процесса. Также может отмечаться небольшая крепитация в пораженном суставе. При пальпации пораженные суставы болезненные, особенно по ходу суставной щели. Развитие синовита сопровождается припухлостью сустава, повышением кожной температуры в области сустава.

При прогрессировании заболевания в связи с наличием боли и появлением рефлексорного спазма мышц может возникнуть ограничение движений в пораженном суставе вплоть до образования сухожильно-мышечных контрактур.

Характерно также увеличение пораженного сустава за счет пролиферации хряща, кости, капсулы, синовиальной оболочки. При длительном течении болезни появляются узелки Гебердена на дистальных межфаланговых суставах, узелки Бушара – на проксимальных межфаланговых, а также на I плюснефаланговом, коленных и других суставах [6, 7].

Диагноз остеоартроза может быть установлен на основании характерной клинической симптоматики, наличия рентгенологических признаков (сужение суставной щели, уплощение головки сустава

и суставной впадины, наличие субхондрального остеосклероза, появление по краям суставных поверхностей костных разрастаний – краевых остеофитов). Информативными методами диагностики заболевания являются артроскопия, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. При этом следует учитывать, что клиническая симптоматика далеко не всегда коррелирует с данными рентгенографии суставов, магнитно-резонансной томографии, ультразвуковых методов, а также с макро- и микроскопическими показателями, полученными при артроскопии или биопсии синовиальной оболочки. Хорошо известно, что многие рентгенопозитивные больные не имеют клинических симптомов остеоартроза и, напротив, при выраженной клинической картине этого заболевания может наблюдаться рентгенонегативность [6, 7].

В отличие от артритов показатели общего анализа крови в норме, однако при синовите может повышаться СОЭ до 25 мм/ч, незначительно фибриноген. Синовиальная жидкость прозрачная, количество клеток менее 2 тыс. в мм³. При выявлении признаков остеоартроза больному рекомендованы консультации ревматолога, травматолога-ортопеда, невролога, эндокринолога для определения ведущей причины возникновения заболевания, выработки рациональной диагностической и лечебно-профилактической тактики.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА

Лечение ОА обязательно должно быть комплексным. Рекомендации по управлению ОА, созданные EULAR (European League Against Rheumatism) и OARSI (Osteoarthritis Research Society International), включают нефармакологические, фармакологические и хирургические методы [8, 9].

В настоящее время основными целями лечения остеоартроза являются: устранение внешних причин, способствующих развитию и прогрессированию заболевания; уменьшение боли (прежде всего за счет воздействия на проявления реактивного артрита и воспаления в других тканях сустава), восстановление нарушенного метаболизма суставного хряща, что обеспечивается симптоматической мед-

леннодействующей (хондроактивная, хондропротективная) терапией; снижение риска обострения и вовлечения новых суставов, предотвращение развития деформации суставов и снижения трудоспособности пациентов, улучшение качества жизни больных (как за счет активной фармакотерапевтической тактики, так и за счет восстановления функции пораженных суставов с использованием большого спектра реабилитационных мероприятий, включая методы хирургической коррекции). Так, при выраженной вальгусной деформации I плюснефалангового сустава с болевым синдромом проводят артропластику. На поздних стадиях коксартроза и гонартроза может быть эффективно эндопротезирование сустава.

■ В настоящее время остеоартроз рассматривается как хроническое прогрессирующее заболевание синовиальных суставов, при котором поражается в первую очередь гиалиновый хрящ и субхондральная кость

Как и при любом другом заболевании опорно-двигательной системы нефармакологические методы занимают важное место в лечении остеоартроза. Рекомендуется снижение нагрузки на пораженные суставы, что замедляет развитие дегенеративных изменений. При остеоартрозе не рекомендуют длительную ходьбу, ношение тяжестей. При плоскостопии используют обувь на низком каблучке, супинаторы (ортопедические стельки). Применение трости и опорного, регулируемого по высоте костыля при ходьбе существенно снижает нагрузку на тазобедренный сустав. Двигательная активность больных улучшается при дозированных физических нагрузках с постепенным увеличением движений, проведении лечебной физкультуры. Это способствует увеличению объема движений в суставе, уменьшению болевого синдрома.

При избыточной массе тела рекомендуется диетотерапия, целью которой является достижение индекса массы тела 18,5–25 кг/м², что позволит

уменьшить нагрузку на суставы. При этом необходимо прежде всего уменьшить количество жиров в пище, увеличить потребление рыбы, свежих овощей и фруктов. В меню нужно включать продукты, содержащие серу, такие как спаржа, чеснок, лук. Сера необходима для построения костей, хряща и соединительной ткани. Желательно избегать употребления черного перца, яичного желтка, томатов, белого картофеля.

Физические упражнения должны проводиться без статических нагрузок (сидя, лежа, в бассейне). Главный принцип лечебной физкультуры – частое повторение упражнений в течение дня. Не следует делать упражнения, преодолевая боль. Выполняют упражнения медленно, плавно, постепенно увеличивая нагрузку. Заниматься нужно не менее 30–40 мин в день по 10–15 мин несколько раз в течение дня.

При остеоартрозе коленных суставов основными являются упражнения, способствующие укреплению мышц бедра (например, поднять выпрямленную ногу в положении лежа на спине и удерживать ее несколько секунд); упражнения, направленные на увеличение объема движений («велосипед»); упражнения, способствующие улучшению общего аэробного состояния мышц (ходьба по ровной местности в умеренном темпе). Начинать ходить нужно с небольших расстояний и постепенно увеличивать продолжительность ходьбы до 30–60 мин (пять-семь дней в неделю). Данные нагрузки, кроме того, способствуют снижению веса.

Медикаментозные препараты, используемые в терапии остеоартроза, делятся на две основные группы: быстродействующие и медленнодействующие симптом-модифицирующие. Препараты первой группы направлены на подавление боли и нормализацию функции пораженных суставов. К ним относятся нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС), анальгетики (простые и опиоидные), миорелаксанты, а также глюкокортикоиды. Для уменьшения боли, припухлости суставов и скованности используют анальгетики (парацетамол до 1,0 4 раза в день), НПВС, трамадол. Из НПВС используют индометацин по 25 мг 3 раза в день, диклофенак по 25 мг 3 раза в день. Эффективен селективный ингибитор ЦОГ-2

мелоксикам по 7,5–15 мг 1 раз в сутки. Также используют мазевые формы ибупрофена.

Назначение НПВС больным остеоартрозом обосновано персистированием воспалительного процесса в суставах и периартикулярных мягких тканях. Однако следует отметить, что эти препараты активно влияют на метаболизм хряща, в основном снижая синтез протеогликанов, коллагена II типа и гиалуроновой кислоты, и, таким образом, способствуют прогрессированию структурных изменений. Кроме того, у пожилых больных с остеоартрозом НПВС повышают риск развития гастропатий и кардиоваскулярных катастроф, даже у лиц без сопутствующей патологии. Так, по данным Н.А. Шостак [10], было показано, что в Москве 34,6% случаев госпитализаций с диагнозом «острое желудочно-кишечное кровотечение» непосредственно связаны с приемом НПВС.

Среди препаратов второй группы – симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия первостепенная роль принадлежит естественным компонентам хрящевого межклеточного вещества – хондроитину и глюкозамину, которые являются наиболее изученными среди лекарственных средств этой группы [2, 7]. Препараты второй группы обладают не только симптом-модифицирующим действием, но и замедляют темпы прогрессирования заболевания, препятствуют развитию структурных изменений в гиалиновом хряще и вовлечению в патологический процесс интактных суставов. В связи с этим их рассматривают как препараты патогенетического (базисного, хондромодулирующего) действия в лечении остеоартроза. Данные препараты характеризуются более медленным развитием симптом-модифицирующего действия, выраженным последствием, когда после прекращения лечения эффект сохраняется еще в течение 4–8 и более недель, и обладают потенциальным структурно-модифицирующим действием.

Хондроитин – полисахарид, входит в состав протеогликанов, является одним из основных структурных компонентов хряща, играет важную роль в осуществлении механической функции сустава, в т. ч. обеспечивает резистентность к компрессии [11–13]. Применение его в качестве лекарственного препа-

рата обосновано тем, что остеоартроз ассоциируется с локальным дефицитом некоторых естественных субстанций, включая хондроитин.

Эффективность хондроитина в лечении больных с остеоартрозом является результатом большого комплекса биологических реакций, включающих противовоспалительное действие, стимуляцию синтеза протеогликанов, коллагена и гиалуроновой кислоты, а также снижение катаболической активности хондроцитов, ингибирующих синтез протеолитических энзимов, оксида азота и других субстанций. Механизм действия хондроитина сложен, многогранен и охватывает почти все ключевые стороны патогенеза остеоартроза. Хондроитин улучшает трофику и уменьшает резорбцию субхондральной кости, определяет вязкость синовиальной жидкости и эластичность хряща. Кроме того, необходимо отметить его влияние на метаболизм субхондральной кости, гидрофобность и стимуляцию синтеза гиалуроновой кислоты, что способствует осуществлению хрящом своей основной функции. Доказано, что биологическая активность хондроитина осуществляется путем воздействия на NF- κ B (один из главных регуляторов воспалительного ответа), снижения экспрессии ИЛ-1 β хондроцитами и синовиоцитами, снижения концентрации провоспалительных молекул (СРБ, ИЛ-6), ингибции экспрессии ЦОГ-2.

■ Наиболее частой и характерной локализацией первичного артроза являются коленные суставы, межфаланговые суставы кистей, позвоночник, первый палец стопы и тазобедренные суставы

При пероральном приеме препарат быстро адсорбируется из желудочно-кишечного тракта, при этом в системный кровоток попадают преимущественно низкомолекулярные дериваты до 90% от принятой дозы и только 10% нативных молекул. Биодоступность хондроитина зависит от молекулярного веса, степени сульфатирования, наличия примесей и в среднем составляет от 10 до 20%. Максимальная концентрация ХС в крови достигает-

ся через 3–4 ч после приема, а в синовиальной жидкости – спустя 4–5 ч. Выводится препарат преимущественно через почки.

Необходимым условием эффективности хондроитина является его накопление в тканях сустава, что доказал Ronca с соавт. [14], используя радиоактивные метки. Авторы выявили повышенное накопление хондроитина как в хряще, так и в синовиальной жидкости. В целом стабильная концентрация хондроитина в системном кровотоке достигается через 3–4 дня, однако для развития клинического эффекта может понадобиться от 8 до 12 нед. терапии.

В 2012 г. Schneider H. et al. [15] с использованием баз MEDLINE, Cochrane Register и EMBASE нашли 39 публикаций об эффективности хондроитина при остеоартрозе. Подробно проанализированы 3 исследования с адекватным дизайном (5 баллов по шкале Jadad), в которых оценивался эффект хондроитина при остеоартрозе коленных суставов. Исследования включали 588 больных, 291 из которых принимал хондроитин и 297 – плацебо. Все пациенты (не только между группами внутри исследования, но и во всех 3 испытаниях) были сопоставимы по возрасту и выраженности боли в коленных суставах. Результаты данных исследований подтвердили, что хондроитин в дозе 1 г/сут статистически значимо уменьшает интенсивность боли и улучшает функциональное состояние суставов. Уровень доказательности хондроитина в отношении модификации симптомов остеоартроза нашел свое отображение в рекомендациях как Европейской антиревматической лиги (EULAR), так и Международного общества по изучению остеоартроза (OARSI) [17].

Структурно-модифицирующий эффект хондроитина изучен в нескольких РКИ. Так, Michel et al. [16] на основании лечения 300 больных гонартрозом в течение 2 лет выявили значимое стабилизирующее влияние хондроитина на ширину суставной щели. В рандомизированном исследовании STOPP Kahan A. et al. оценивали прогрессирование гонартроза при приеме хондроитина [18]. В исследование было включено 622 больных, которые принимали или хондроитин (основная группа), или плацебо (конт-

рольная группа) в течение двух лет. В основной группе зарегистрировано менее выраженное сужение суставной щели по сравнению с контрольной ($-0,07$ и $0,31$ мм соответственно, $p < 0,0005$) и было меньше больных с рентгенологическим прогрессированием $\geq 0,25$ мм по сравнению с плацебо (28 против 41%; $p < 0,0005$). Это исследование также показало, что интенсивность боли в суставах лучше контролировалась применением хондроитина, чем плацебо ($p < 0,001$). Структурно-модифицирующее действие хондроитина связывают с повышением вязкости синовиальной жидкости, увеличением синтеза эндогенной гиалуроновой кислоты, а также с влиянием на метаболизм гиалинового хряща, которое проявляется в стимуляции синтеза протеогликанов, ингибции энзимов деструкции хряща MMP-3,-9,-13,-14, эластазы, катепсина- β , ингибировании медиаторов воспаления: ИЛ-1, ЦОГ-2, ПГЕ2, NF-kB, снижении апоптоза, концентрации оксида азота и свободных радикалов [19].

Совокупная доказательная база накоплена также в отношении применения при ОА глюкозамина [20, 21, 22]. Он является моносахаридом и естественным компонентом гликозаминогликанов суставного матрикса и синовиальной жидкости. Глюкозамин обладает специфическим влиянием на хрящ при остеоартрите и стимулирует синтез хондроцитами полноценного экстрацеллюлярного матрикса, прежде всего наиболее важных его составляющих – протеогликанов и гиалуроновой кислоты. Он достоверно снижает активность каталитических энзимов в хряще, включая матриксные ММП, подавляет синтез оксида азота, стимулирует синтез хондроитинсерной кислоты. Сульфаты, содержащиеся в молекуле этого соединения, способствуют образованию гликозаминогликанов, а сульфидные эфиры боковых цепей в составе протеогликанов поддерживают эластичность хряща и удерживают воду матриксом хряща.

Глюкозамин представляет собой моноаминосахарид, который синтезируется из глюкозы в процессе гексозаминного цикла. Существует несколько солей глюкозамина, в качестве лекарственных средств используются глюкозамина сульфат и глюкозамина гидрохлорид.

Существуют различные мнения об эффективности отдельных солей глюкозамина. Некоторые авторы полагают, что только глюкозамину присуще симптом-модифицирующее и структурно-модифицирующее действие. В других исследованиях подчеркивается, что глюкозамина гидрохлорид и глюкозамина сульфат обладают одинаковой эффективностью [27].

Биодоступность глюкозамина при приеме внутрь составляет 25%. При приеме глюкозамина в терапевтических дозах отмечается поступление глюкозамина как в плазму, так и в синовиальную жидкость, при этом концентрация препарата в синовиальной жидкости составляет 3,22–18,1 мкмоль/дл. Период полувыведения глюкозамина около 15 ч.

В систематическом Кокрановском обзоре, в котором анализировались наиболее значимые исследования по изучению эффективности и переносимости глюкозамина, дана высокая оценка его симптоматического действия [23]. Эффективность глюкозамина достоверно выше по сравнению с плацебо в плане уменьшения интенсивности болей в суставах, улучшения функционального состояния суставов, оцениваемого по индексу Лекена, а также в отношении увеличения процента больных, ответивших на проводимую терапию. Структурно-модифицирующий эффект данного препарата также был изучен в двух контролируемых исследованиях [20, 24, 25]. В первом из них было рандомизировано 212 больных с гонартрозом на две группы, которые регулярно принимали глюкозамин или плацебо в течение 3 лет. Ширина суставной щели увеличилась к концу исследования на 0,12 мм в основной группе, в то время как в группе плацебо она уменьшилась на 0,24 мм. Эти данные свидетельствуют о структурно-модифицирующем действии этого препарата и его способности активно воздействовать на скорость прогрессирования остеоартроза. Однако далеко не у всех больных при многолетнем лечении этим препаратом наблюдалось снижение темпов рентгенологического прогрессирования. После трехлетнего непрерывного приема глюкозамина быстрое прогрессирование заболевания отмечено у 15% больных, при этом сужение суставной щели превышало 0,5 мм.

Факторы риска такого агрессивного течения остеоартроза пока не были идентифицированы. Следует также отметить, что терапевтическая активность глюкозамина показана только у больных с гонартрозом, но не коксартрозом. Структурно-модифицирующий эффект глюкозамина подтверждается результатами длительного 8-летнего наблюдения за больными, которые лечились этим препаратом в течение первых 3 лет. В последующие 5 лет в эндопротезировании коленного сустава нуждалось 10,2% больных основной группы и 14,5% контрольной, принимающих плацебо.

Доказанная эффективность хондроитина и глюкозамина или гидрохлорида в виде монотерапии создала предпосылки для разработки комбинированных препаратов, включающих эти действующие вещества. Целесообразность применения и клиническая эффективность комбинированных препаратов доказана на экспериментальных моделях и в ходе клинических испытаний. Применение таких препаратов при экспериментальном остеоартрозе у кроликов способствовало увеличению синтеза гликозаминогликанов хондроцитами на 96,6%, в то время как монотерапия хондроитина и глюкозамина приводила к увеличению этого показателя только на 32% [26]. На фоне комбинированной терапии поражение хряща было также менее тяжелым по сравнению с применением монопрепаратов глюкозамина или хондроитина.

Следует иметь в виду, что структурные аналоги хряща (хондроитин и глюкозамина сульфат) имеют не только общие, но и отличительные механизмы своего влияния на боль и воспаление. В то же время они являются синергистами и при совместном применении дополняют и усиливают действие друг друга. Целесообразность комбинации двух основных препаратов с хондропротективной активностью объясняется возможностью потенцирования положительного эффекта каждого из них, что связано с особенностями фармакологического действия глюкозамина и хондроитина. Как известно, хондроитин и глюкозамин оказывают многообразное, но не во всем идентичное действие на боль и воспаление в тканях сустава, в частности, гиалиновом хряще, субхондральной кости и синовиальной

оболочке. Они являются синергистами, которые дополняют и усиливают действие друг друга. В эксперименте на культуре хондроцитов лошади было показано, что глюкозамин подавлял продукцию окиси углерода и простагландина E2, в то время как хондроитин не влиял на продукцию простагландина E2. В то же время комбинация этих солей уменьшала активность MMP-9 и MMP-13, т. е. медиаторов дегенерации хряща [28].

■ Целями лечения остеоартроза являются: уменьшение боли, восстановление нарушенного метаболизма суставного хряща, снижение риска вовлечения новых суставов, предотвращение развития деформации суставов, улучшение качества жизни больных

К наиболее известным комбинированным препаратам с доказанной хондропротективной активностью относится Терафлекс (Bayer, Германия). Он содержит 500 мг глюкозамина и 400 мг хондроитина и назначается по 2 капсулы 2 раза в день на протяжении первых 4 нед., а затем по 2 капсулы в день. Длительность приема должна составлять не менее 6 мес. Эффективность препарата повышается при его длительном (многомесячном и многолетнем) приеме. Учитывая наличие последствия препарата, его можно назначать повторными 6-месячными курсами с последующим перерывом на 3–6 мес.

Указанная комбинация хондропротективных препаратов обладает доказанной эффективностью. Так, McAlindon et al. [29] выполнили метаанализ 15 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффективности глюкозамина и хондроитина в качестве симптоматических средств (уменьшение боли и улучшение функционального статуса) для лечения остеоартроза коленных и тазобедренных суставов (6 – по глюкозамину, 9 – по хондроитину). Согласно результатам анализа общий эффект для хондроитина составил 0,78 (95% ДИ 0,6–0,95), однако при учете только крупномасштабных исследований или исследований, характеризующихся высоким качеством, этот показатель снижался.

В эксперименте выявлено, что комбинированная терапия хондроитином и глюкозамином увеличивала продукцию гликозаминогликанов хондроцитами на 96,6% по сравнению с 32% на монотерапии и подавляла синтез некоторых медиаторов дегенерации хряща, в частности уменьшала желатинолитическую активность MMP-9, способствовала уменьшению концентрации протеина MM-13 и уменьшению уровня кератансульфата в тканях. Комбинированная терапия хондроитином и глюкозамином у больных с остеоартрозом коленных суставов (72 человека) с умеренными рентгенологическими изменениями показала достоверное снижение индекса Лекена через 6 мес. по сравнению с плацебо ($p = 0,04$) [13, 30].

По результатам многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования GAIT (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial) было установлено, что у пациентов с интенсивным болевым синдромом (301–400 мм по WOMAC) эффективность комбинированной терапии (хондроитин и глюкозамин) была достоверно выше по сравнению с плацебо и монотерапией данными препаратами [31].

Эффективность и безопасность применения комбинированной терапии хондроитином и глюкозамином (препарат Терафлекс) подтверждена результатами открытого исследования, проведенного в Научно-исследовательском институте ревматологии РАМН, у 50 амбулаторных больных с остеоартрозом коленных суставов [32]. Далее было проведено сравнительное изучение эффективности, безопасности, длительности последствия постоянного и интермиттирующего приема препарата Терафлекс у пациентов с остеоартрозом коленных суставов [33]. В исследовании принимали участие 100 амбулаторных больных. Длительность наблюдения составила 12 мес. (9 мес. – лечение и 3 мес. – наблюдение для оценки последствия препаратов в обеих группах). Первая группа – основная, принимала Терафлекс в постоянном режиме в течение 9 мес., 2-я – группа сравнения, получала Терафлекс в течение 3 мес., затем следовал 3-месячный перерыв, в последующие 3 мес. терапия данным препаратом возобновлялась. Анализ результатов показал, что интермиттирую-

ший режим терапии Терафлексом характеризуется одинаковой эффективностью с постоянным приемом препарата по влиянию на боль, функцию суставов и длительность последствий. Через 9 мес. более 1/3 больных отказались от приема НПВС, что свидетельствует о наличии у препарата анальгетического и противовоспалительного действия, а уменьшение дозы или прекращение приема НПВС имеет существенное значение для безопасности терапии при остеоартрозе, особенно у пожилых больных. Доказательства равной эффективности двух схем лечения позволяют рекомендовать интермиттирующий прием препарата, что может повысить комплаентность лечения и снизить затраты на медикаменты.

Показаниями к применению препарата Терафлекс являются дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника – остео-

артроз I–III стадии; остеохондроз. Противопоказания для приема препарата: гиперчувствительность; тяжелая хроническая почечная недостаточность; беременность; период лактации; детский возраст до 15 лет. С осторожностью следует применять препарат при сахарном диабете, склонности к кровотечениям, бронхиальной астме. Терафлекс хорошо переносится пациентами; возможны нарушения функции ЖКТ (боли в эпигастрии, метеоризм, диарея, запор), головокружение, головная боль, боль в ногах и периферические отеки, сонливость, бессонница, тахикардия, аллергические реакции. Лекарственные взаимодействия: Терафлекс улучшает абсорбцию тетрациклинов, уменьшает действие полусинтетических пенициллинов и хлорамфеникола; совместим с НПВС и глюкокортикостероидами. Хондроитин может усиливать действие антикоагулянтов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Котельников Г.П., Ларцев Ю.В. Остеоартроз: М.: Гэотар-медиа, 2009. 208 с.
2. Крюков Н.Н., Качковский М.А., Бабанов С.А., Вербовой А.Ф. Справочник терапевта. Р/Д: Феникс, 2013. 446 с.
3. Котельников Г.П., Косарев В.В., Аршин В.В. Профессиональные заболевания опорно-двигательной системы от функционального перенапряжения. Самара, 1997. 164 с.
4. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные болезни. М.: Гэотар-медиа, 2010. 368 с.
5. Мухин Н.А., Косарев В.В., Бабанов С.А., Фомин В.В. Профессиональные болезни. М.: Гэотар-медиа, 2013. 496 с.
6. Насонова В.А. Остеоартроз — проблема полиморбидности. *Consilium medicum*. 2009;1:5-8.
7. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз. Практическое руководство. 2-е изд., перераб. и доп. К.: Морион, 2005. 592 с.
8. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16:137-162.
9. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW et al. 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. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:476-499.
10. Шостак Н.А., Рябкова А.А., Савельев В.С., Малярова Л.Н. Желудочно-кишечное кровотечение как осложнение гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Тер. Архив*, 2003;5:70-74.
11. Volpi N. Chondroitin sulfate for the treatment osteoarthritis? *Curr. Med. Chem.*, 2005;4:221-34.
12. Чичасова Н.В. Хондроитин сульфат (Структум) в лечении остеоартроза: патогенетическое действие и клиническая эффективность. *ПМЖ*, 2009;17(3).
13. Hochberg M. Structure effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trial of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:28-31.
14. Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6(Suppl. A):14-21.
15. Schneider H, Maheu E, Cucherat M. Symptom-Modifying Effect of Chondroitin Sulfate in Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials Performed with Structum®. *Open Rheumatol. J.* 2012;6:183-189.
16. Michel BA, Stucki G, Frey D et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(3):779-786.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.