

Лечение остеоартроза

Князькова И.И., профессор кафедры клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Остеоартроз (ОА, синоним остеоартрит) - гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех суставных структур (хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц) [1]. По определению Национального института здоровья и оказания помощи (NICE, 2014 г.) [2] ОА - клинический синдром, обусловленный болью в суставах и сопряженный с нарушением функциональной активности и снижением качества жизни.

Тенденцией нынешнего времени является увеличение количества пациентов с ОА, что, по-видимому, обусловлено ростом продолжительности жизни населения, накоплением факторов риска заболевания и ассоциированных состояний [3]. Распространенность ОА среди взрослого населения США и Великобритании составляет около 27 и 8,5 млн. соответственно [4,5] и увеличивается с возрастом. Так, клинические признаки ОА хотя бы одного сустава определяются у 13,9% взрослых в возрасте 25 лет и старше, и у 33,6% в возрасте 65 лет и старше [6]. Отмечается значительное увеличение доли пациентов трудоспособного (40-55 лет) возраста. По прогнозам Центра по контролю и профилактике заболеваний США к 2020 г. количество пациентов с ОА увеличится вдвое [7].

В крупных эпидемиологических исследованиях для диагностики ОА в основном используются стандартные рентгенограммы суставов и рентгенологическая классификация заболевания по I.Kellgren-I.Lawrence. Частота симптоматического ОА, включающего как рентгенологические критерии, так и клинические признаки заболевания (в частности, болевой синдром, ограничение объема движений в суставе и др.), как правило, ниже, чем ОА, выявляемого с помощью рентгенологического исследования (т.е., независимо от симптомов болезни). Так, по данным Фраменгемского исследования [8] и исследования населения округа Джонстон (Johnston County Osteoarthritis Project) [9] распространенность ОА коленного сустава среди взрослых в возрасте 45 лет по данным рентгенологического исследования составила 19 и 28%, тогда как симптоматического - 7 и 17%, соответственно. В Украине ОА является самым распространенным заболеванием суставов. По данным государственной статистической отчетности в 2014 году распространенность ОА составляла 3140 на 10 тыс. населения, заболеваемость - 460 на 100 тыс. населения. Эпидемиологических данных относительно частоты рентгенологических признаков ОА и их соотношения с клиническими симптомами в нашем государстве нет [1].

К факторам риска ОА относят [2]: наследственность (у родственников 40–60% больных определяются признаки ОА); конституциональные факторы (возраст, женский пол, ожирение, высокая плотность костной ткани); локальные факторы (травма сустава, снижение мышечной силы, патологическая подвижность). Часто имеет место сочетание нескольких факторов [2]. Продемонстрировано, что избыточная масса тела и ожирение являются важными факторами патогенеза ОА вследствие увеличенной механической нагрузки на опорные суставы [10] и повышенного синтеза адипокинов, оказывающих повреждающее воздействие на суставной хрящ, синовиальную мембрану и субхондральную кость [11].

Для ОА характерно неуклонно прогрессирующее течение с быстрым развитием функциональных нарушений суставов (в особенности нижних конечностей - коленных и тазобедренных), приводящее к ограничению физических возможностей и социальных функций, ухудшению качества жизни пациентов и инвалидизации в любом возрасте [12].

При ОА наиболее часто поражаются суставы кисти, шейного и поясничного отделов позвоночника, первый плюснефаланговый сустав стопы, коленные и тазобедренные суставы, но по выраженности функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата чаще тазобедренный, коленный и голеностопный суставы, а также плечевой сустав [13].

Лечение

Несмотря на большое количество рекомендаций по ведению пациентов с ОА, лечение этого заболевания остается непростой задачей. Предполагается, что это обусловлено многообразием форм ОА и гетерогенностью популяции больных, что само по себе может вносить коррективы в отношении эффективности медикаментозной терапии ОА.

Акценты в рекомендациях по ведению пациентов с ОА сместились с традиционного подхода к обезболиванию к мероприятиям, направленным на улучшение функциональной активности и качества жизни. Оптимальная лечебная стратегия ведения пациентов с ОА включает нефармакологическое лечение и медикаментозную терапию, направленные на ограничение прогрессирования заболевания, уменьшение боли, уменьшение риска обострения и вовлечения новых суставов, предупреждение развития деформации суставов и инвалидизации, снижение нежелательных

Выбор способа лечения определяется целым рядом факторов, среди которых основное значение имеют выраженность боли и воспалительной реакции, функциональная недостаточность, степень структурных изменений, возраст больного и наличие сопутствующих заболеваний.

Немедикаментозное лечение

Лечение больных ОА должно носить комплексный характер и определяется стадией заболевания и выраженностью клинических проявлений. Основные мероприятия для всех пациентов с ОА независимо от наличия сопутствующих заболеваний включают контроль веса (просветительная работа по снижению избыточного веса), оптимизацию двигательного стереотипа, лечебную физкультуру (комплексы двигательных, силовых и аэробных физических упражнений), обучение пациентов методикам самоконтроля за состоянием и регулярные образовательные программы [14]. Обучение пациентов может проводиться в школах для больных ОА.

В клинических рекомендациях по ведению пациентов с остеоартрозом [14] подчеркивается важность физических упражнений, которые должны быть индивидуальными после оценки состояния пациента.

В Кокрейновский обзор [15] по оценке эффективности физических упражнений при ОА коленного сустава вошло 54 исследования (3913 участников), в основном с легким - умеренным ОА коленного сустава. Кроме пяти исследований, в которых участники, обучались в программе Тай Чи, большинство участников прошли программы упражнений, состоящие из традиционного укрепления мышц, функциональной подготовки и аэробных фитнес-программ. Сравнение проводили с лицами, не выполнявшими физических упражнений. Данные из 44 исследований (3537 участников) позволили установить влияние физических упражнений сразу после лечения; в 12 исследованиях получены данные о сохранении эффекта в течение 2 - 6 мес после лечения. Оценка боли, функция сустава и качество жизни проводилась по шкале от 0 до 100 баллов (чем ниже балл, тем меньше боли). После завершения программы упражнений пациенты оценивали свою боль на 12 (10 до 15) баллов ниже (12%-е абсолютное улучшение), а функцию сустава на 10 (8 до 13) баллов ниже (10%-е абсолютное улучшение) по сравнению с пациентами, не выполнявшими физические упражнения. Этому соответствовало повышение качества жизни в основной группе на 4 (2 до 5) балла в конце лечения (4%-е абсолютное улучшение) в сопоставлении с группой сравнения. Таким образом, у пациентов с ОА коленного сустава физические упражнения умеренно снижают боль и улучшают функцию сустава сразу после прекращения лечения и незначительно улучшают качество жизни. Большинство клинических исследований не предоставили точную информацию о побочных эффектах, таких как травмы или падения, полученные во время упражнений, что позволяет предположить, что они встречались редко.

Занятия гимнастикой на свежем воздухе и в домашних условиях, нагрузки на сопротивление повышают объем движений, способствуют расслаблению, улучшают сон и общее самочувствие. Эффективны плавание, физические упражнения, выполняемые в воде. При этом отсутствует вертикальная нагрузка на суставы, достигается механический и психологический комфорт. Предпочтительны занятия в группе с методистом по лечебной физкультуре или индивидуальный комплекс лечебной физкультуры. Комплекс **лечебной физкультуры** направлен на повышение тонуса ослабленных групп мышц, усиление трофики пораженных суставов,

улучшение функциональной способности пациента [16]. Установлено, что при поражении коленных суставов упражнения для укрепления силы четырехглавой мышцы бедра вызывают достоверное уменьшение боли [17] и сопоставимы по эффективности с применением НПВП [18]. Показано, что у больных с ОА тазобедренных суставов силовые физические упражнения (изометрические, упражнения с противодействием) способствуют уменьшению суставной боли [19].

Поскольку одной из причин развития и прогрессирования дегенеративных изменений в суставе является перегрузка суставного хряща, одним из способов лечения является осевая разгрузка сустава. Больным не показана длительная ходьба, длительное стояние на ногах, ношение тяжестей, длительное хождение по лестнице. Следует подчеркнуть важность участия в лечебном процессе физиотерапевта, который оценивает функциональный статус больного, обращая особое внимание на отклонения оси суставов, поскольку варусная и вальгусная деформации являются признанными факторами риска не только развития, но и прогрессирования ОА. Использование надколенников, фиксирующие колено в вальгусном положении, и ортопедических стелек улучшает биомеханику сустава, и, как следствие, уменьшается боль в суставах, улучшается их функция, а длительное их применение даже замедляет прогрессирование процесса [20]. К **специальным приспособлениям** также относятся ортезы, хождение с тростью в руке, противоположной пораженной нижней конечности.

Ожирение является важнейшим модифицируемым фактором риска развития ОА [10]. Продemonстрировано, что риск развития ОА коленных суставов у лиц с индексом массы тела (ИМТ) >30 кг/м² в 7 раз выше, чем при ИМТ <25 кг/м² [21]. Коррекция веса является обязательной частью комплексной программы лечения ОА. Мета-анализ [22], включавший 4-е рандомизированных клинических исследования с участием 454 пациентов с остеоартрозом коленного сустава и ожирением, продемонстрировал, что умеренное снижение массы тела более чем на 5,1% за 20 недель (0,25% в неделю) значительно снижает нагрузку на суставы (величина эффекта 0,23; при 95% ДИ от 0,04 до 0,42), что ведет к улучшению функционального статуса пациентов. При этом величина эффекта для боли в коленном суставе была аналогичной (0,20; при 95% ДИ от 0,0 до 0,39), но недостаточно статистически достоверной.

Установлено, что соблюдение диеты способствовало снижению массы тела на 4,9% и уменьшению болевого синдрома на 16%. В группе пациентов, находившихся на специальной диете и занимающихся лечебной физкультурой, отмечено снижение болей в суставах на 30%, по сравнению с уменьшением болей на 17% у пациентов, которым назначалась только лечебная физкультура [23 24]. В рандомизированном клиническом исследовании [25], включавшем 454 пациентов с избыточным весом и ожирением (возраст ≥ 55 лет, ИМТ от 27 до 41), болевым синдромом и рентгенографически подтвержденным ОА коленного сустава, сравнивались результаты снижения веса на $\geq 10\%$, занятий лечебной физкультурой (по 1 ч в течение 3 дней в неделю) и сочетания этих мероприятий. Длительность наблюдения составила 18 мес. Продemonстрировано, что уменьшение боли до минимальных значений при снижении веса отмечалось в 20%, на фоне лечебной физкультуры – в 22%, а при их сочетании – в 40% случаев.

Продemonстрировано, что снижение веса позитивно влияет на структурные изменения в хряще [26] и биохимические маркеры обмена хряща и кости [27].

Физиотерапия. Следует подчеркнуть важность физических методов реабилитации у пациентов с ОА. Продemonстрировано, что физиотерапия наиболее полезна при ОА крупных суставов нижних конечностей [28]. Так, с целью обезболивания, уменьшения отека околоуставных тканей, рефлекторного спазма околоуставных мышц, улучшения микроциркуляции, лечения слабого или умеренного синовита применяют следующие процедуры [29]:

- воздействие электромагнитных полей сверхвысоких и высоких частот,
- ультразвуковую терапию (включая фонофорез противовоспалительных лекарственных средств),
- коротковолновую диатермию (при отсутствии синовита),
- микроволновую терапию,

- электрофорез противовоспалительных препаратов (диклофенак натрия, гидрокортизон, диметилсульфоксид),
- лазерную терапию,
- аппликации теплоносителей (иловая и торфяная лечебные грязи, парафин, озокерит),
- бальнеотерапию (радоновые, серо-водородные, хлоридно-натриевые, скипидарные, йодобромные ванны),
- гидротерапию (уменьшает гравитационную нагрузку на суставы, преимущественно тазобедренный).

Установлено, что лазерное излучение оказывает благоприятное влияние на соединительную ткань посредством возрастания числа фибробластов, макрофагов, хондроцитов и образования протеогликанов [30]. Продемонстрировано, что лазеротерапия оказывает противовоспалительный и обезболивающий эффект, а также антиоксидантное, десенсибилизирующее и адаптогенное действие [31, 32]. Отмечено, что магнитолазерное воздействие приводит к нормализации капиллярного кровотока [33].

При обострении ОА и выявлении реактивного синовита предпочтительно применение ультрафиолетового облучения в эритемных дозах (5-6 процедур), электрического поля и дециметровых волн в слаботепловой дозе (8-10 процедур), магнитотерапии (10-12 процедур), фонофореза или электрофореза метамизола натрия, тримекаина, диметилсульфоксида на область пораженного сустава. Особо следует отметить электрофорез, оказывающий терапевтическое воздействие посредством постоянного электрического тока и применяемого лекарства.

При ОА I и II стадии без или с незначительными проявлениями синовита, выраженном болевом синдроме, рефлекторных изменениях в скелетных мышцах возможно применение на пораженный сустав или на часть тела, включающую пораженные суставы, аппликаций иловой или торфяной грязи (температура 38-42 °С), парафина и озокерита (температура 50-55°С) [10-15 процедур] [28]. Однако эти процедуры не рекомендуются при более тяжелом ОА в сочетании с выраженным синовитом, а также ассоциированным с ишемической болезнью сердца, тяжелой артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, варикозном расширении вен, патологии почек и др.

Иглорефлексотерапия

Акупунктура может использоваться у некоторых больных с гонартрозом с анальгетической целью [34]. Однако необходимо отметить недостаточность доказательной базы. В рекомендациях Международного общества по изучению остеоартрита (OARSI) отмечено, что иглоукалывание при ОА тестировалось в многочисленных клинических исследованиях. Недавний анализ 16 рандомизированных клинических исследований показал статистически значимое преимущество акупунктуры [34]. Эксперты Американской коллегии ревматологов (ACR) рекомендует традиционную китайскую акупунктуру у больных ОА с хронической умеренной и сильной болью, являющихся кандидатами к эндопротезированию коленного сустава, но которым этот метод не может быть выполнен (наличие противопоказаний и др.).

Медикаментозная терапия

Основным симптомом при ОА является боль (табл.1). Именно она становится решающим фактором обращения больных за медицинской помощью, является основной причиной снижения качества жизни, а также влияет на повседневную деятельность и приводит к формированию болевого поведения [35].

Таблица 1. Основные типы болей при ОА [36]

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1.«Механические боли» – самый частый тип болей при ОА, характеризующийся возникновением под влиянием дневной физической нагрузки и стиханием в период ночного отдыха, что связано со снижением амортизационных способностей хряща и костных подхрящевых структур. 2.Непрерывные тупые ночные боли чаще возникают в первой половине ночи и связаны с венозным стазом в субхондральной спонгиозной части кости и повышением внутрикостного давления. 3. «Стартовые боли», непродолжительные (15–20 мин), возникают после периодов покоя и проходят на фоне двигательной активности, обусловлены трением суставных поверхностей, на |
|--|

которых оседает детрит – фрагменты хрящевой и костной деструкции. При первых движениях в суставе детрит выталкивается в завороты суставной сумки («суставная мышь»)
4. Постоянные боли обусловлены рефлекторным спазмом близлежащих мышц, а также развитием реактивного синовита.

До недавнего времени считалось, что боль при ОА носит исключительно ноцицептивный характер и обусловлена воспалительно-дегенеративными изменениями сустава. Однако такая модель формирования боли не позволяет объяснить несоответствие между интенсивностью боли и выраженностью структурных изменений. Она также не объясняет присутствие вторичной гипералгезии (изменение поверхностной чувствительности в областях, расположенных вне сустава). Недавно проведенные нейрофизиологические исследования позволяют предположить, что в формировании боли при ОА могут участвовать нейрогенные механизмы, связанные с нейропластическими изменениями в центральной нервной системе [37]. Исследования последних лет дают основание полагать, что лица, страдающие ОА, могут испытывать боль разного уровня, в основе которой лежат два механизма: ноцицептивный и дисфункциональный (рис.1) [38]. В связи с чем увеличивается интерес к центрально действующим препаратам, в частности ингибиторам обратного захвата норадреналина и селективным ингибиторам обратного захвата серотонина.

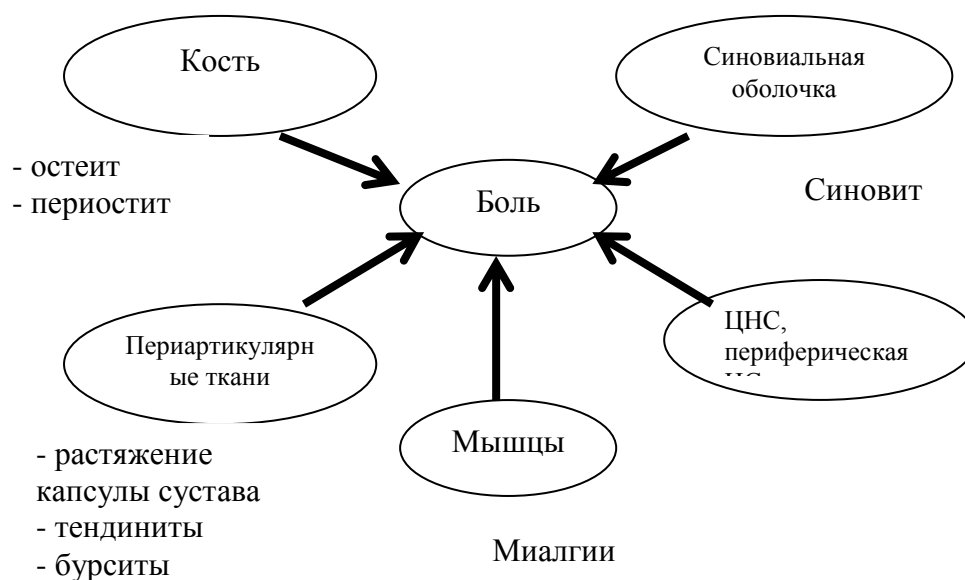


Рис 1. Источники боли при ОА [38]. Сокращения: НС – нервная система, ЦНС – центральная нервная система

При лечении ОА применяются симптом-модифицирующие средства быстрого действия (анальгетики, НПВП, опиоидные анальгетики, внутрисуставное введение глюкокортикоидов, трансдермальные формы лекарств); симптом - модифицирующие средства медленного действия (глюкозамин сульфат, хондроитин сульфат, препараты гиалуроновой кислоты и пиаскледин) и структурно-модифицирующие препараты (возможно, к этой группе будут отнесены глюкозамин сульфат, пиаскледин, хондроитин сульфат, диацереин, стронция ранелат) [36]. Принимая во внимание возраст больных ОА, наличие сопутствующих заболеваний, при назначении НПВП необходимо учитывать не только эффективность и безопасность, но и возможность сочетания их с другими средствами.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

НПВП - обширная группа различных по химической структуре препаратов, объединенных общим механизмом фармакологического действия: блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ-2) и снижением синтеза простагландинов в очаге воспаления или повреждения ткани и способностью оказывать обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие [39]. НПВП -

важнейший инструмент терапии острой и хронической боли при широком круге заболеваний и патологических состояний. Продемонстрировано, что НПВП значительно эффективнее парацетамола [40,41], поэтому при ОА они являются часто препаратами первой линии. В систематическом обзоре [42], включавшем 15 рандомизированных клинических исследований с участием 5986 пациентов, из которых в 7 исследованиях парацетамол сравнивался с плацебо, а в 10 - с НПВП (в т. ч. в 2 – и с плацебо). Продемонстрировано, что парацетамол превосходил плацебо у больных ОА по способности снижать интенсивность боли. Однако НПВП обладали достоверно более высокой эффективностью по степени уменьшения боли, общему клиническому впечатлению и улучшению функции пораженных суставов в сравнении с парацетамолом. При оценке переносимости статистически значимых различий между парацетамолом и НПВС не отмечено. В то же время частота гастроинтестинальных побочных эффектов на фоне терапии НПВП была выше (относительный риск 1,47): в группе НПВП нежелательные явления зарегистрированы у 19% больных и у 13% в группе парацетамола. Авторы заключили, что НПВП по сравнению с парацетамолом обладают более высокой анальгетической эффективностью у пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов, особенно при умеренном и выраженном болевом синдроме.

Основные положения для применения НПВП при ОА представлены в таблице 2.

Таблица 2. Основные положения, характеризующие эффективность НПВП [39]

1. Все НПВП в адекватных противовоспалительных дозах (средних и максимальных терапевтических) имеют равный анальгетический эффект.
2. Эффективность НПВП в целом зависит от дозы. Использование более высоких доз позволяет обеспечить более выраженное обезболивающее действие.
3. Использование инъекционных форм НПВП (в/в и в/м введение), а также водорастворимых препаратов для приема внутрь может иметь преимущество в скорости наступления обезболивающего эффекта в сравнении с приемом стандартных таблеток и капсул. В то же время нет однозначных данных о том, что применение НПВП в виде инъекций или водорастворимых форм для приема внутрь имеет преимущество перед пероральными формами по выраженности обезболивающего и противовоспалительного действия при проведении лечения более 1 дня.
4. НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах более эффективны, чем максимальная терапевтическая доза парацетамола 4 г/сут.
5. НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах при лечении хронической боли не уступают по эффективности «мягким» опиоидным препаратам.
6. Использование НПВП в периоперационном периоде (как компонента мультимодальной анальгезии) и в качестве дополнительного средства для контроля боли у онкологических больных позволяет повысить эффективность обезболивания, снизить потребность в наркотических анальгетиках и частоту нежелательных реакций, связанных с опиоидами.
7. В некоторых ситуациях (в частности, при лечении ОА) длительное непрерывное использование НПВП обеспечивает лучший контроль симптомов заболевания, чем прием НПВП в режиме «по требованию».
8. При лечении анкилозирующего спондилита длительное применение НПВП способно замедлять прогрессирование болезни.
9. Локальные формы НПВП обладают доказанной анальгетической и противовоспалительной эффективностью.

Недавние систематические обзоры не выявили различий по эффективности неселективных, селективных НПВП, поэтому выбор НПВП зависит от профиля безопасности препарата, сопутствующих заболеваний пациента и его состояния [43].

Наиболее частые побочные эффекты ассоциированные с приемом НПВП, суммированы в таблице.3 . Относительный риск развития нежелательных явлений варьирует у различных НПВП и является дозозависим [44].

Таблица 3. Основные осложнения, связанные с приемом НПВП [39]

Осложнение	Частота (на 100)	Патогенез (основной механизм)	Типичные клинические	Диагностика
------------	------------------	-------------------------------	----------------------	-------------

	больных в год)		проявления	
НПВП-гастропатия	0,5–1	Блокада ЦОГ-1, снижение количества ПГ в слизистой оболочке ЖКТ, что уменьшает ее защитный потенциал и провоцирует повреждение под действием кислоты желудочного сока	Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечение, перфорация и стриктура верхних отделов ЖКТ	ЭГДС
НПВП-ассоциированная диспепсия	10–40	Контактное действие НПВП; повышение проницаемости слизистой оболочки для H+	Гастралгии, тошнота, тяжесть в эпигастрии после приема НПВП	Наличие жалоб при отсутствии ЭГДС-изменений
НПВП-энтеропатия	0,5–1	Блокада ЦОГ-1, снижение количества ПГ в слизистой оболочке кишки, что повышает ее проницаемость и провоцирует воспаление, связанное с транслокацией бактерий	Сочетание ЖДА и гипоальбуминемии при отсутствии признаков НПВП-гастропатии; кишечное кровотечение или непроходимость	ВКЭ; маркеры проницаемости и воспаления кишки (кальпротектин и др.)
АГ	2–10	Блокада ЦОГ-2 в почках	Повышение АД, снижение эффективности антигипертензивных препаратов (ингибиторов АПФ и др.)	СМАД*
Острые кардиоваскулярные нарушения	0,5–1,0	Усиление тромбообразования из-за нарушения баланса между синтезом ТхА2 (ЦОГ-1-зависимый процесс) и простаглицлина (ЦОГ2-зависимый процесс) за счет подавления последнего	Инфаркт миокарда, мозговой инсульт, коронарная смерть	Ухудшение течения ИБС на фоне приема НПВП
Нефротоксические реакции	~1,0	Снижение ЦОГ-1/ЦОГ-2-зависимого синтеза ПГ в ткани почек	Задержка жидкости, снижение СКФ, развитие ОПН и прогрессирование ХБП	Контроль СКФ
Послеоперационное кровотечение	0,5–1,0	Антитромботическое действие из-за нарушения баланса	Повышенная кровоточивость после операции	Увеличение времени свертывания

		между синтезом ТхА2 (ЦОГ1-зависимый процесс) и простациклина (ЦОГ-2-зависимый процесс) за счет подавления первого	крови; тщательный контроль кровопотери
--	--	---	--

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ВКЭ - видеокапсульная эндоскопия; ЖДА – железодефицитная анемия; ОПН – острая почечная недостаточность; ПГ – простагландины; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ - скорость клубочковой фильтрации; СМАД – суточное мониторирование АД; ЦОГ – циклоксигеназа; ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия; ТхА2 – тромбоксан А2;

Факторы риска нежелательных лекарственных реакций НПВП представлены в таблице 4..

Таблица 4. Основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений [39]

Риск осложнений	ЖКТ	ССС
Высокий	Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией); ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе; прием низких доз аспирина как антиагрегантного средства (<250 мг/сут) или любых иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов	Без подсчета SCORE: ИБС, ИМ, ИИ/ТИА в анамнезе, ХСН, СД 2-го типа, ХБП С подсчетом SCORE: SCORE \geq 5%
Умеренный	Пожилой возраст (\geq 65 лет), диспепсия, курение, прием ГК, инфицированность <i>H. pylori</i>	SCORE 1–4%
Низкий	Отсутствие факторов риска	SCORE <1% и отсутствие заболеваний ССС

Примечание. ГК – глюкокортикоиды; ИМ – инфаркт миокарда; ИИ – ишемический инсульт; СД – сахарный диабет; ССС – сердечно сосудистой системы; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность,

В мета-анализе [45], включавшем 26 исследований, проведено сравнение способности коксибов уменьшать риск возникновения диспепсических жалоб по сравнению с традиционными НПВП и комбинации традиционных НПВП с ингибиторами протонной помпы. Установлено, что коксибы снижали относительный риск появления симптомов диспепсии лишь на 12%, тогда как применение традиционных НПВП в комбинации с ингибиторами протонной помпы приводило к уменьшению риска на 66%. В то же время недавно получены доказательства значительного увеличения риска нежелательных лекарственных реакций со стороны верхних отделов ЖКТ на фоне терапии коксибами по сравнению с плацебо, хотя риск ниже, чем при использовании неселективных НПВП [46].

Ингибиторам протонной помпы отводится значительная роль в профилактике и лечении НПВП-гастропатии у пациентов, получающих НПВП. При назначении неселективных НПВП требуется одновременный прием ингибиторов протонной помпы. В случае наличия факторов риска ЖКТ-осложнений у больных ОА, следует избегать назначения неселективных НПВП, а селективные сочетать с ингибитором протонной помпы в полной суточной дозе [47, 48].

При назначении НПВП необходимо тщательно оценивать кардиоваскулярные факторы риска [49], учитывать возможность развития НПВП-ассоциированных энтеропатий, токсического

поражения печени, почек. Необходим контроль артериального давления и течения хронической сердечной недостаточности на фоне приема НПВП [50, 51]. НПВП нельзя назначать больным с хроническим заболеванием почек при сниженном клиренсе креатинина < 30 мл/мин. Кроме того, при назначении НПВП следует учитывать возможность лекарственных взаимодействий. Так, нельзя назначать ибупрофен вместе с ацетилсалициловой кислотой из-за их фармакодинамического взаимодействия [52].

Алгоритм назначения НПВП в зависимости от выраженности риска представлен в таблице 5.

Таблица 5. Алгоритм назначения НПВП [39]

ЖКТ Риск осложнений	ССС Риск осложнений		
	низкий	умеренно-высокий	очень высокий*
низкий	Любые НПВП	НПВП с наименьшим кардиоваскулярным риском: напроксен, целекоксиб, кетопрофен, низкие дозы ибупрофена (≤ 1200 мг/сут)	Избегать назначения любых НПВП
умеренный	н-НПВП + ИПП, с-НПВП	Напроксен + ИПП или целекоксиб	
высокий	Целекоксиб или эторикоксиб + ИПП	Целекоксиб + ИПП	

Сокращения: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ИПП – ингибиторы протонной помпы; н-НПВП - неселективные нестероидные противовоспалительные препараты; с-НПВП – селективные нестероидные противовоспалительные препараты; ССС – сердечно-сосудистая система.

Наличие противовоспалительной активности определяет преимущество НПВП перед опиоидами.

Особо следует отметить, что к применению НПВП имеется ряд ограничений, особенно у лиц старшей возрастной группы с серьезным коморбидным фоном. Именно поэтому большой интерес вызывает другая группа препаратов – медленнодействующие симптоматические средства (хондропротекторы).

Парацетамол (ацетаминофен)

Механизм действия ацетаминофена до конца не ясен, предполагается, что этот препарат ингибирует синтез простагландина E2 и оксида азота (NO) в спинном мозге, являясь центральным анальгетиком [53].

При невыраженной боли в суставах рекомендуется прием **парацетамола** в дозе 2 г/сут. В указанной дозе доказана безопасность применения парацетамола в течение 2 лет. В исследовании Насоновой В.А. показано, что при лечении парацетамолем только 10 % пациентов ОА отметили улучшение и около 60 % отметили ухудшение на фоне лечения [54].

Следует помнить, что превышение указанной дозировки приводит к развитию побочных эффектов со стороны ЖКТ. При длительном приеме парацетамола и в высоких суточных дозах он проявляет гепато- и нефротоксичность. В США парацетамол является самой частой причиной лекарственного поражения печени [55].

В систематический обзор и мета-анализ [56], посвященный изучению эффективности и безопасности парацетамола при боли в спине и ОА, включено 13 рандомизированных контролируемых исследований. Установлено, что парацетамол является неэффективным для уменьшения интенсивности боли и двигательную активность у больных с болью в пояснице («высокий уровень» доказательств) и оказывает существенное, но клинически незначимое влияние в отношении боли и двигательную активность у больных с ОА. При этом у пациентов, принимающих парацетамол, почти в 4 раза чаще регистрировались нежелательные явления в сравнении с плацебо. Кроме того, анализ большого проспективного исследования Nurses' Health Study [57] показал, что регулярный прием парацетамола (более 22 дней в месяц) ассоциируется с

увеличением риска сердечно-сосудистых событий (ОР 1,4 при 95% ДИ от 1,1 до 1,6), аналогично риску сердечно-сосудистых осложнений при приеме НПВП (ОР 1,4 при 95% ДИ от 1,3 до 1,6).

В рекомендациях отмечается, что парацетамол может быть назначен пациентам без коморбидных состояний [14]. Поэтому большинство клиницистов не считают этот препарат лекарственным средством первой линии для ведения пациентов с ОА.

При неэффективности парацетамола, а также при наличии признаков воспаления показано назначение НПВП [58, 59].

Местное применение НПВП

При наружном способе применения НПВП значительно снижается системная биодоступность препаратов (до 5%) и замедляется абсорбция, но создается достаточно высокая концентрация их в месте нанесения (в области воспаления) и одновременно снижается риск системных побочных эффектов из-за низкой концентрации в крови [60]. Экспериментально и в клинических исследованиях отмечено, что местное применение НПВП в области суставов достигают и синовиальной жидкости вследствие местного проникновения препарата или его попадания в регионарный системный кровоток [61]. Эффективность местного применения НПВП определяется лекарственной формы (раствор, мазь, эмульсия, гель, пластырь), конкретным лекарственным средством, его концентрацией, а также состоянием кожи, анатомической области нанесения и возрастом больного [16].

В мета-анализе [62], включавшем 86 исследований и 10 тыс. пациентов, установлена эффективность наружных форм НПВП для купирования хронической боли в течение 2 нед. В другом мета-анализе [63], в который вошло 13 исследований с участием 1983 пациентов, изучалась эффективность локальной терапии НПВП при ОА по данным оценки боли и функциональной активности пациентов. Период наблюдения составлял более 2 нед. Продемонстрировано, что при местном применении НПВП оказались достоверно эффективнее плацебо в отношении уменьшения боли и улучшения функциональной активности пациентов с ОА в течение первых 2 нед лечения, а через 1 мес их эффект уже был сопоставим с плацебо. По частоте развития нежелательных явлений препараты местного действия не отличались от группы плацебо.

Рандомизированные клинические исследования [63, 64] подтвердили сходную эффективность локальных и пероральных НПВП. Локальные НПВП обладают лучшей ЖКТ-безопасностью, но чаще вызывают кожные нежелательные лекарственные реакции [64, 65]. В то же время длительность исследований по оценке эффективности топических НПВП, в большинстве случаев не превышает 12 недель. Безопасность местного применения геля с 1% содержанием диклофенака натрия продемонстрирована в популяции больных с ОА коленных суставов старших возрастных групп через 12 мес. при post hoc анализе [66]. Таким образом, эффективность длительного использования местных форм НПВП требует уточнения, а результат лечения, по-видимому, зависит от эффективности конкретного лекарственного препарата и его формы. Несмотря на это, топические формы НПВП все чаще рассматриваются в качестве терапии первой линии, особенно у пациентов с повышенным риском развития побочных эффектов

Местное применение капсаицина

Капсаицин (транс-8-метил-N-ваниллил-6-нонинамид) является алкалоидом и самым острым компонентом красного перца. Установлено, что капсаицин стимулирует локальную гиперемию и химически обусловленную болевую реакцию, в результате просиходит истощение в периферических тканях запасов субстанции P и уменьшение нейрогенной трансудации плазмы. Субстанция P присутствует в афферентных нейронах, иннервирующих кожу (преимущественно в полимодальных болевых рецепторах), и рассматривается в качестве основного нейромедиатора болевых импульсов, как в периферической, так и в центральной нервной системе.

В систематическом обзоре [67] по оценке эффективности и безопасности местного применения капсаицина при хронической боли, включавшем три рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследования с участием 368 больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, показано значительное снижение болевого компонента (на 50% и более) после 4 нед локальной терапии гелем с 0,025% содержанием капсаицина. При этом примерно у

трети пациентов наблюдались местные побочные эффекты, ассоциированные с капсаицином. Авторы заключили, что у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата при хронической боли местное применение капсаицина может быть альтернативой или дополнением к стандартной медикаментозной терапии. В перекрестном двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании [68], включавшем 100 пациентов с ОА коленных суставов легкой или средней степени тяжести, установлено, что местное применение геля с 0,0125% содержанием капсаицина оказалось более эффективным, чем плацебо при хронической боли легкой и умеренной степени, ассоциированной с гонартрозом. За период 4-х недельного лечения капсаицином 67% пациентов отмечали жжение, однако случаев отмены терапии не отмечено.

Симптоматические лекарственные средства медленного действия

Основной группой препаратов для лечения ОА являются медленнодействующие симптоматические препараты, анальгетический эффект которых отсрочен, но основан на патогенетическом структурно-модифицирующем действии: замедлении формирования эрозий, сохранении структуры хрящевой пластинки, нормализации костной структуры, что приводит к снижению необходимости эндопротезирования суставов [12, 69].

Фармакологические свойства глюкозамина и хондроитина сульфата представлены в таблице 6.

Антивоспалительное действие глюкозамина сульфата, хондроитина сульфата связано с подавлением экспрессии ядерного фактора транскрипции NF-κB, провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеаз, оксида азота (NO) и простагландинов [42, 70].

Таблица 6. Фармакологическое действие глюкозамина и хондроитин сульфата [Чичасова]

Фармакологическое действие	глюкозамин	хондроитина сульфат
Анаболическое	Субстрат для синтеза гликоаминогликанов	Увеличивает содержание РНК в хондроцитах, отменяет ИЛ-1-зависимое ингибирование синтеза гиалуроновой кислоты, стимулирует синтез протеогликанов
Антикатаболическое	Ингибирование действия стромелизина, агреканозина, коллагеназы, фосфолипазы А2. Активирует адгезию хондроцитов к фибронектину	Ингибирует активность лейкоцитарной эластазы, синтез коллагеназы и активность аггрекиназы
Противовоспалительное	Препятствует образованию супероксидных радикалов, ингибирует активность лизосомальных ферментов, синтез NO, снижает уровень ИЛ-1, не влияет на синтез простагландинов	Подавляет ИЛ-1-стимулированный синтез простагландинов

Хондроитин сульфат - сульфатированный глюкозамингликан, молекулу которого составляют длинные неразветвленные полисахаридные цепи с повторяющимися дисахаридными фрагментами N-ацетилгалактозамина и глюкуроновой кислоты. ХС играет важную роль в поддержании гидратирования хряща [71]. Для лечебных целей используются хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат [72]. Глюкозамин-аминополисахарид, существует в виде глюкозамина гидрохлорида, глюкозамина сульфата и N-ацетил-глюкозамина. В суставе он входит в структуру молекул глюкозамингликана, кератан сульфата, гепаран сульфата и гиалуроната. Глюкозамин входит в состав клеточной мембраны, клеток хряща, сухожилий, связок, синовиальной оболочки, костей, кожи, ногтей, кровеносных сосудов и сердечных клапанов. [73].

Терапевтический потенциал глюкозамина и хондроитина в лечении ОА коленных и тазобедренных суставов доказан результатами серии клинических исследований, результаты которых были обобщены в обзорах и мета-анализах [74-76]. Препараты, содержащие хондроитин

сульфат и глюкозамин, обладают умеренным анальгетическим действием и высокой безопасностью.

Продемонстрировано, что глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат оказывают симптом-модифицирующее действие: уменьшают боль, скованность, улучшают функцию суставов, снижают потребность в НПВП. В исследовании Лецшиной Е.А. [[77]] установлено, что терапия глюкозамин сульфатом при ОА суставов кистей приводит к снижению индекса Дрейзера ($p<0,01$), боли ($p<0,05$), скованности ($p<0,05$), улучшению функции суставов ($p<0,05$) по AUSCAN, снижает потребность в НПВП у 78,5% больных. При этом побочные явления отмечены у 13,2% больных. Терапия хондроитин сульфатом при ОА суставов кистей приводит к снижению индекса Дрейзера ($p<0,05$), боли ($p<0,05$), скованности ($p<0,05$), улучшению функции суставов ($p<0,01$) по AUSCAN, снижает потребность в НПВП у 86% больных, улучшает показатели качества жизни: физическое функционирование ($p<0,05$), ролевое физическое функционирование ($p<0,05$), боль ($p<0,05$), социальное функционирование ($p<0,01$) и ролевое эмоциональное функционирование ($p<0,01$). Нежелательные лекарственные реакции выявлены у 20% больных. Кроме того, противовоспалительный и анальгетический эффекты глюкозамина сульфата и хондроитин сульфата при ОА суставов кистей, сопоставимы с эффектом ацеклофенака, позволяют снизить его потребность и частоту побочных действий. Длительность терапии глюкозамина сульфатом должна быть не менее 12 нед, хондроитин сульфатом не менее 6 мес. Хорошие результаты наблюдаются при терапии, продолжающейся более 1,5 лет. При этом допускается прерывистая схема лечения. Перерыв между курсами приема глюкозамина сульфата должен быть не более 3 мес во избежание «ускользания эффекта», тогда как при приеме хондроитин сульфата допустим 6 месячный перерыв между курсами терапии [77].

В мета-анализе, проведенном Richi F. и соавт. [76], показано, что глюкозамин обладает структурно-модифицирующим (при трехлетнем приеме замедляет дегенеративный процесс в суставном хряще) и симптоматическим действием, хондроитин - симптоматическим (оказывает положительное влияние на индекс Лекена, показатели визуально-аналоговой шкалы (ВАШ)).

Таким образом, в программу лечения пациента с ОА целесообразно включать симптоматические препараты медленного действия: глюкозамин сульфат, хондроитин сульфат, что способствует уменьшению боли, скованности, улучшению функции суставов, снижению потребности в НПВП и уменьшению риска побочных действий последних. Медленнодействующие симптоматические препараты (глюкозамин сульфат, хондроитин сульфат) обладают преимуществом перед НПВП, в частности, лучший профиль безопасности, реже приводят к побочным эффектам и отмене на фоне проводимой терапии [77]. Эффект такой терапии сохраняется в течение нескольких месяцев после их отмены [73].

Внутрисуставные инъекции

Следует подчеркнуть, что при ОА пункция суставной полости и введение лекарств связано с особой сложностью, что обусловлено деформацией сустав (сужение суставной щели, фиброз капсулы, малое количество синовиальной жидкости в полости сустава, контрактуры). Решение о пункции коленного сустава и инъекции кортикостероидов должно приниматься после использования всех других неинвазивных методов лечения. Для проведения внутрисуставного лечения врач должен владеть методикой артроцентеза, и перед решением вопроса об инъекции суставную жидкость необходимо исследовать на отсутствие признаков гемартроза и инфекции [78].

Внутрисуставное введение глюкокортикоидов показано при ОА коленных суставов с симптомами воспаления. Внутрисуставные инъекции кортикостероидов позволяют достигнуть кратковременного уменьшения боли и симптомов воспаления (длительность эффекта 1-2 нед по данным рандомизированных клинических исследований) и улучшения функциональной активности у больных ОА [79-81]. Рекомендуется использовать однократные инъекции метилпреднизолона (40 мг) или триамцинолона (20 мг или 40 мг) [82]. Возможно введение при этом анестетиков (новокаина, лидокаина), действие которых на фоне глюкокортикостероидов потенцируется. Частоту введения не следует превышать более 2-3 в год, поскольку возможно

повреждение суставного хряща и внутренней оболочки сустава, а также присоединение инфекции [83].

Трамадол

При неэффективности парацетамола или НПВП, а также при невозможности назначения оптимальных доз этих лекарственных средств, назначается **трамадол** (препарат центрального действия опиоидного ряда) на короткий период для купирования интенсивного болевого синдрома [47]. Однако размер эффекта трамадола небольшой и часто отмечаются нежелательные лекарственные реакции. В систематическом обзоре, проведенном Sereda M. и соавт. [84], включавшем 11 рандомизированных клинических исследований с участием 1019 пациентов, получавших трамадол или комбинацию трамадол + парацетамол и группу плацебо или активного контроля (920 человек). Продемонстрировано, что применение трамадола или комбинации трамадола с парацетамолом достоверно уменьшает интенсивность боли, снижает выраженность симптомов ОА и улучшает функцию пораженных суставов, но преимущества препарата перед плацебо были невелики. Нежелательные лекарственные реакции трамадола обратимы и не угрожают жизни пациента, но часто становятся причиной отмены препарата по инициативе больного, что может ограничивать применение данного метода лечения в повседневной клинической практике.

Важно отметить, что препарат действует на психоэмоциональный компонент болевой перцепции и при длительном применении в больших дозах может привести к толерантности, а также к формированию психической и физической зависимости.

Гиалуроновая кислота является естественным компонентом синовиальной жидкости. Производные гиалуроната применяют для внутрисуставного введения при ОА для уменьшения боли. В Кокрейновском обзоре [85] изучено влияние нехирургического лечения пациентов старше 18 лет с ОА голеностопного сустава. Проведен анализ 6 исследований по оценке гиалуроновой кислоты, включавших 240 пациентов. В 5 исследованиях получены результаты применения гиалуроновой кислоты при ОА голеностопного сустава по сравнению с другими вариантами лечения (физические упражнения (30 человек) или инъекции ботулинического токсина типа А (75 человек) или с плацебо (поддельные инъекции) (3 исследования, 109 человек). Одно исследование было исследованием по выяснению дозы (26 человек). Последующее наблюдение составило 3 - 6 мес. Оценка боли и физических функций проводилась с помощью комбинированного счета (шкала от 0 до 100; 0 - это лучший результат и 100 худший). Через 6 мес пациенты, получавшие инъекции гиалуроновой кислоты, оценили свою боль и физические функции на 12,3 бала ниже по сравнению с плацебо (на 24,4 бала ниже в основной группе и на 12,1 бала ниже в группе плацебо; 12% абсолютного улучшения). У 109 человек основной группы отмечены неблагоприятные события, не потребовавшие, однако отказа от лечения.

Показано, что уменьшения боли и улучшение функции сустава сохраняется от 60 дней до 12 мес. В целом, отмечена хорошая переносимость терапии, однако очень редко при введении препарата боли в суставе могут усиливаться по типу псевдоподагрической атаки. В клинических исследованиях [86-89] продемонстрирована сопоставимая эффективность препаратов гиалуроната и глюкокортикоидов через 4 нед после инъекции и достоверно больший эффект гиалуроната через 5- 13 нед после введения.

Дулоксетин

К препаратам, угнетающим обратный захват серотонина и норадреналина, относятся венлафаксин, дулоксетин и милнаципран. Они блокируют переносчики моноаминов более избирательно, чем трициклические антидепрессанты, в связи с чем не влияют на сердечную проводимость [90]. Между собой эти препараты различаются селективностью действия: милнаципран в равной степени блокирует обратный захват серотонина и норадреналина, а дулоксетин (в 10 раз) и венлафаксин (в 30 раз) сильнее блокируют захват серотонина, чем норадреналина [91].

Дулоксетин официально одобрен FDA для лечения боли, ассоциированной с диабетической периферической нейропатией у взрослых [92]. Дулоксетин и милнаципран представляются

перспективными препаратами для лечения фибромиалгии. В клинических исследованиях они устраняли не только боль, но и другие симптомы фибромиалгии у 60 % пациентов [93].

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [94], включавшем 256 пациентов с ОА коленного сустава, изучена эффективность и безопасность дулоксетина для лечения хронической боли. Период наблюдения составил 13 нед. Продемонстрировано, что у большинства пациентов лечение дулоксетином (в дозе 60-120 мг однократно в сутки) ассоциировалось со значительным снижением боли (на 30%) и улучшением функциональной активности по сравнению с группой плацебо (65% против 44%). Таким образом, дулоксетин может быть потенциальным дополнением к традиционному лечению ОА для дополнительного уменьшения боли и улучшения функциональной активности больным с неадекватным ответом на НПВП.

В клинических исследованиях дулоксетин вызывал побочные эффекты легкой и средней тяжести, которые носили преимущественно транзиторный характер [95]. Основной причиной отмены дулоксетина была тошнота. Он вызывал также небольшое повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений, которое, по мнению некоторых авторов, не имеет клинического значения [95]. Тем не менее, при артериальной гипертензии дулоксетин следует назначать с осторожностью [90]. Применение дулоксетина не рекомендовано больным с клиренсом креатинина < 30 мл/мин и/или нарушением функции печени [90].

Хирургическое лечение. Если болевой синдром не поддается терапевтическим воздействиям, если значительно ухудшается качество жизни, необходимо оперативное лечение [14].

Эндопротезирование тазобедренных суставов приводит к уменьшению боли, улучшению двигательной функции и улучшению качества жизни больных ОА. Продолжительность эффекта составляет около 10 лет, частота инфекционных осложнений и повторных операций составляет 0,2–2,0% ежегодно. Наилучшие результаты эндопротезирования отмечены у больных в возрасте 45–75 лет, с массой тела <70 кг, с высоким социальным уровнем жизни [96-100]. Эндопротезирование коленных суставов приводит к уменьшению боли и улучшению двигательной функции [101-105].

Алгоритм ведения пациентов с ОА в соответствии с рекомендациями Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и ОА (ESCEO, 2014) представлен на **рисунке 2**.

Заключение

Остеоартроз является одним из наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата и рассматривается как гетерогенная группа заболеваний, имеющих различную этиологию, но сходные биологические и морфологические черты. При составлении лечебных стратегий для пациентов с ОА следует учитывать нефармакологические методы, целью которых является не только лечение заболевания, но и замедление его прогрессии. На сегодняшний день проблема терапии ОА все еще далека до полного решения. Остается ряд дискуссионных вопросов, требующих дальнейшего изучения и обсуждения. При выборе оптимального обезболивания у больных ОА следует тщательно оценивать эффективность и возможные риски лечения и достигать соответствующих компромиссов.

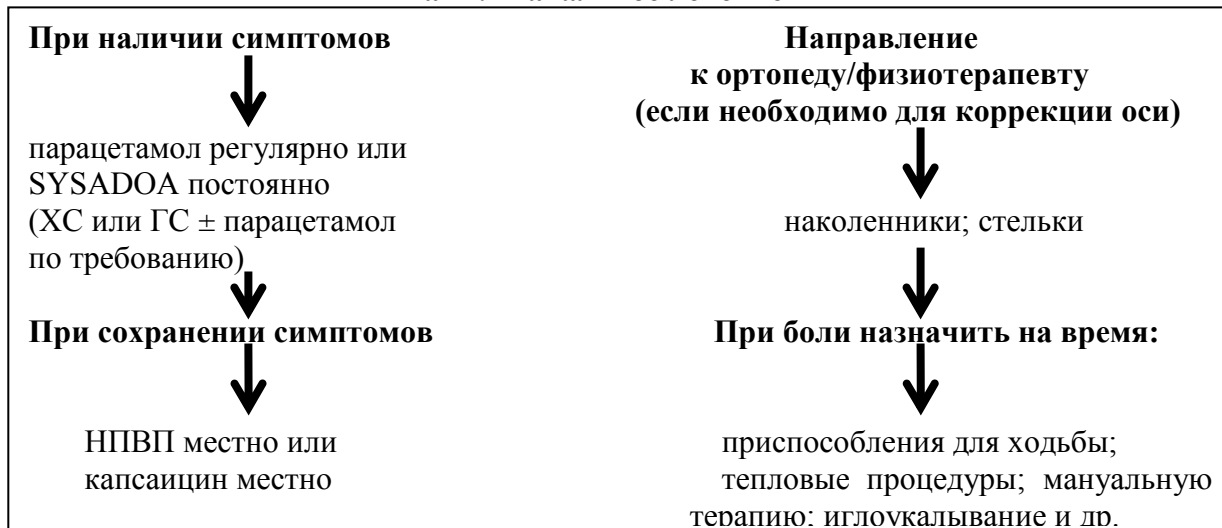
Разработка новых методов лечения ОА не обходится без проблем. Так, новый анальгетик танезумаб (ингибитор фактора роста нервов) во II и III фазах клинических исследований продемонстрировал высокую эффективность в лечении боли и функциональных нарушений у больных с **ОА** тазобедренных и коленных суставов. Однако в 2010 году после сообщений об остеонекрозе (87 случаев) у примерно 7000 пациентов, получавших разные дозы препарата, клинические испытания Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) были прекращены. В последующем лишь в 2 случаях была подтверждена взаимосвязь некроза кости с приемом препарата. Тем не менее, был сделан вывод, что танезумаб вызывает быстрое ухудшение ОА у 68 больных, получавших максимальные дозы и в комбинации с НПВП [106].

Важно подчеркнуть, что успехи в изучении патогенеза ОА стимулируют разработку новых мишеней для терапевтических мишеней. Значение этих данных трудно переоценить, поскольку они позволяют разработать новые подходы к лечению ОА.

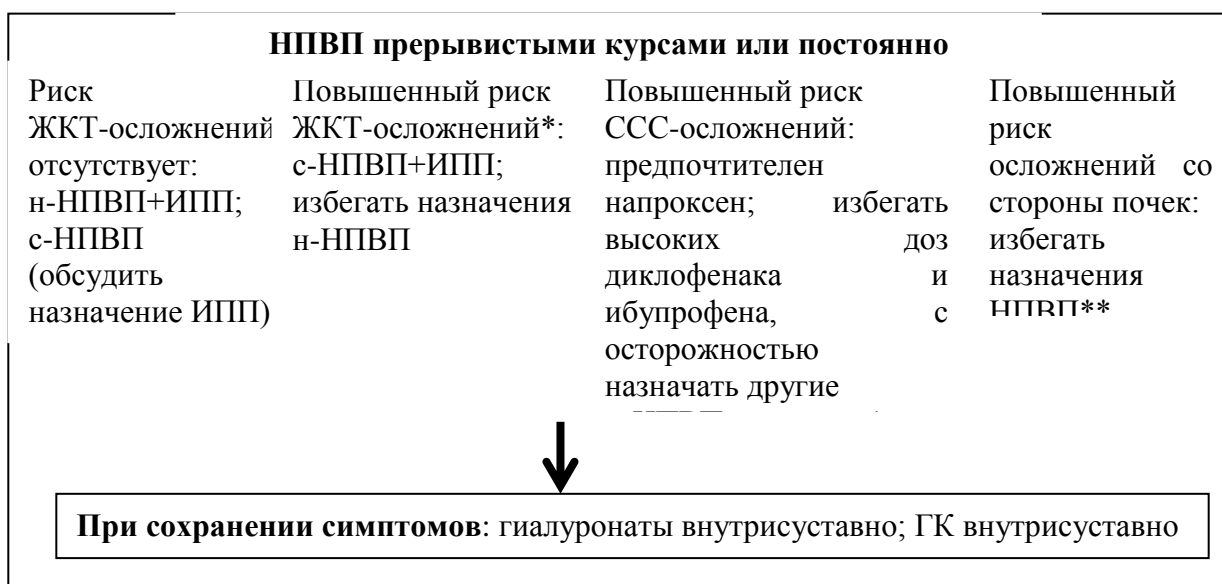
Основные принципы:
строго рекомендуется комбинация нефармакологических
и фармакологических способов лечения

Основные положения:
информирование/обучение пациентов; снижение повышенной массы тела;
комплексы упражнений (аэробика, упражнения с нагрузкой)

Шаг 1. Начальное лечение



Шаг 2 Современные фармакологические методы лечения персистирующей боли



Шаг 3 Последние фармакологические методы

Кратковременно слабые опиоиды, дулоксетин

Шаг 4 Терапия поздней стадии ОА и хирургическое лечение

При выраженной боли и плохом качестве жизни - хирургическое лечение,
при противопоказаниях - опиоидные анальгетики

Рис..2 Алгоритм ведения пациентов с ОА в соответствии с рекомендациями Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и ОА (ESCEO, 2014).
Примечания: * - включая использование низких доз аспирина; ** - при скорости клубочковой фильтрации ≤ 30 мл/мин, в других случаях назначать НПВП с осторожностью. Сокращения: ГС – глюкозамина сульфат; ЖКТ - желудочно-кишечный тракт; ИПП – ингибиторы протонной помпы; НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты; ОА – остеоартроз; г-НПВП - неселективные НПВП; с-НПВП - селективные НПВП; ССС - сердечно-сосудистая система; ХС - хондроитина сульфат; SYSADOA - симптоматические препараты замедленного действия для лечения ОА.

Литература

- 1 Коваленко В.Н., Шуба Н.М. Ревматические болезни: номенклатура Киев: ООО Катран групп, 2002 г. 214 с.
- 2 National Clinical Guideline Centre. Osteoarthritis. Care and management in adults. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE) // Clinical guideline. – 2014.- Vol.177.- P.556.
- 3 Борткевич Остеоартроз
- 4 Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008;58:26–35.
- 5 National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. London: Royal College of Physicians; 2008
- 6 Centers for Disease Control and Prevention. [Accessed January 4, 2013];Osteoarthritis. at <http://www.cdc.gov/arthritis/basics/osteoarthritis.htm>.)
- 7 Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. Clinical **guideline** Methods, evidence and recommendations, 9 August 2013. - National Clinical Guideline Centre Confidential, 2013.
- 8 Felson DT, Naimark A, Anderson J. et al. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study // *Arthritis Rheum.* 1987 Aug; 30(8):914-8.
- 9 Jordan JM, Helmick CG, Renner JB. et al. Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis Project // *J Rheumatol.* 2007 Jan; 34(1):172-80
- 10 Денисов Л.Н., Насонова В.А. Ожирение и остеоартроз // Научно-практическая ревматология. - 2010. - № 3. - С. 48-51.
- 11 Richter M., Trzeciak T., Owecki M. et al. The role of adipocytokines in the pathogenesis of knee joint osteoarthritis // *Int. Orthop.* – 2015. – Feb. 26. [Epub ahead of print]
- 12 Алексеева Л. И., Чичасова Н. В. Применение пиаסקледина при остеоартрозе кистей // Фарматека. 2010. № 10. С. 48–55.
- 13 Берглезов М.А. Угнивенко В.И., Надгериев В.М. Комплексное лечение больных с тяжелыми нарушениями функции нижних конечностей в амбулаторных условиях: пособие для врачей /М.: ЦИТО, 1999. - 28 с.
- 14 McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:363-88.
- 15 Fransen M, McConnell S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 1. Art. No.: CD004376. DOI: 10.1002/14651858.CD004376.pub3
- 16 Беловол А.Н., Князькова И.И. Алгоритм современной лечебной тактики при остеоартрозе // *Medix. Anti-Aging.*- 2008.- №3.- С.18-24
- 17 Ettinger WH Jr, Burns R, Messier SP, et al. A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis. The Fitness Arthritis and Seniors Trials (FAST) // *JAMA* 1997;277:25–31
- 18 Doi T, M. Akai, K. Fujino, T. Iwaya, H. Kurosawa, K. Hayashi, E. Marui Effect of home exercise of quadriceps on knee osteoarthritis compared with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a randomized controlled trial [Text]// *Am J Phys Med Rehabil.* - 2008. - Vol.8, suppl.4. - P.258-69.
- 19 Hernandez-Molina G, Reichenbach S, Bin Z et al. Effect of therapeutic exercise for hip osteoarthritis pain: results or meta-analysis // *Arthritis Care Res.* 2008;59:1221-8.
- 20 Беловол А.Н., Князькова И.И., Шаповалова Л.В. Эффективность диклофенака в лечении остеоартроза // *Проблемы остеологии.*- 2012.- Т.15, №1.- С.54-57
- 21 Toivanen A., Heliövaara M., Impivaara O., Arokoski J.P., Knekt P., Lauren H., Kröger H. Obesity, physically demanding work and traumatic knee injury are major risk factors for knee osteoarthritis--a population-based study with a follow-up of 22 years. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(2):308–14.

22 Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H, et al. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:433-9.

23 Messier S.P., Loeser R.F., Mitchell M.N. et al. Exercise and weight loss in obese older adults with knee osteoarthritis: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1062-72.

24 Messier S.P., Loeser R.F., Miller G.D. et al. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial. *Arthr Rheum* 2004;50:1501-10.

25 Messier SP, Mihalko SL, Legault C. et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1263-73.

26 Anandacoomarasamy A, Leibman S, Smith G, et al. Weight loss in obese people has structure-modifying effects on medial but not on lateral knee articular cartilage // *Ann Rheum Dis*. 2012;71:26-32.

27 Richette PJ, Pointou C, Garnero P. Beneficial effects of massive weight loss on symptoms, joint biomarkers and systemic inflammation in obese patients with knee OA // *Ann Rheum Dis* 2011;70:139-44.

28 Боголюбов В.М. Курортология и физиотерапия: учебник в 3 т. М.: БИНОМ, 2008.

29 Артеменко Н.А., Багмет А.Д., Степанов В.А. и др. Особенности течения и ведения больных с остеоартрозом и ожирением // *Курортная медицина*. - 2015. - № 2. - С.61-64.

30 Григорьева В.Д., Шавианидзе Г.О. Медицинская реабилитация больных остеоартрозом // *Вопр. курортол., физиотер. и ЛФК*. - 2007. - №6. - С. 46-50.

31 Золотарева Т.А., Олешко А.Я., Олешко Т.И. Экспериментальное исследование антиоксидантного действия низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона // *Вопр. курортол., физиотер. и ЛФК*. - 2001. - №3. - С. 3-5.

32 Кульчицкая Д.Б., Миненков А.А., Григорьева В.Д., Федорова Н.Е. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке эффективности магнитолазерных воздействий у больных гонартрозом // *Вопр. курортол., физиотер. и ЛФК*. - 2002. - № 3. - С. 10-12.

33 Львова Н.В., Тупицина Ю.Ю., Орусол В.К., Лебедева О.Д. Влияние аппликаций пелоидов различных температур на состояние сердечно-сосудистой системы у больных остеоартрозом в сочетании с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца // *Вопр. курортол., физиотер. и ЛФК*. - 2009. - №5. - С. 11-13.

34 Manheimer E, Linde K, Lao L et al Meta-analysis: acupuncture for osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med*. 2007; 146(12):868-77

35 Lee YC, Nassikas N, Clauw DJ. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia // *Arthritis Res Ther*. 2011;13(2):211

36 Шостак, Н.А. Остеоартроз: основы терапии // *Consilium medicum*. – 2007. - №8. – С. 108-111.

37 Gwilym SE, Keltner JR, Warnaby CE. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2009;61(9):1226-34. DOI: 10.1002/art.24837.

38 Turovskaya EF, Alekseeva LI, Filatova EG. Current ideas about the pathogenetic mechanisms of pain in osteoarthrosis. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):438-444

39 Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015;(1):4-23.

40 Pincus T, Koch GG, Sokka T, Lefkowitz J, Wolfe F, Jordan JM, et al. A randomized, double-blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis Rheum* 2001;44:1587-98.

41 Pincus T, Swearingen C, Cummins P, Callahan LF. Preference for nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus acetaminophen and concomitant use of both types of drugs in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000;27:1020-7.

- 42 Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD002946.
- 43 Алексеева Л.И. Рекомендации по ведению больных остеоартрозом коленных суставов в реальной клинической практике // *Лечащий врач.*- 2015.- №1.
- 44 Henry D, Lim LL, Garsia Rodrigues LA, et al. Variability in risk of gastro-intestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563–6
- 45 Spiegel BM, Farid M, Dulai GS, Gralnek IM, Kanwal F. Comparing rates of dyspepsia with Coxibs vs NSAID+PPI: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:448.e27-36.
- 46 Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration: Bhala N., Emberson J., Merhi A., Abramson S., Arber N. et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials // *Lancet.* 2013; 382: 769–779.
- 47 Беловол А.Н., Князькова И.И. Гастропатии, вызванные нестероидными противовоспалительными препаратами: взгляд терапевта // *Мистецтво лікування.*- 2010.- №7(73).- С.19-23
- 48 Rostom A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAID induced gastroduodenal ulcers (Cochrane review). In: *The Cochrane Library, Issue 1.* Oxford:Update software, 2003
- 49 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: 137–62.
- 50 Forel CM, Ejerblad E, Lindblad James M Scheiman JM, Fendrick AM Summing the risk of NSAID therapy. *Lancet.* 2007. Vol 369 May 12. P.1580 -1581. www.thelancet.com
- 51 Hudson M, Richard H, Pilote L. Differences in outcomes of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based study. *Br Med J* (2005) 330:1370.
- 52 Беловол А.Н., Князькова И.И. Нестероидные противовоспалительные препараты при остеоартрозе: фокус на артериальное давление // *Здоров'я України.*- 2011.-N4(19).-С.61,65,67
- 53 Bannuru RR, Dasi UR, McAlindon TE. Reassessing the role of acetaminophen in osteoarthritis: systematic review and metaanalysis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(Suppl 2):S250.
- 54 Wegman A., van der Windt D., van Tulder M. Et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs or acetaminophen for osteoarthritis of the hip or knee? A systematic review of evidence and guidelines // *J. Rheumatol.*- 2004.- Vol. 31.- P.344-354.
- 55 Craig DG, Bates CM, Davidson JS, Martin KG, Hayes PC, Simpson KJ. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73:285–294.
- 56 Bannuru RRDU, McAlindon TE. Reassessing the role of acetaminophen in osteoarthritis: systematic review and metaanalysis. *Osteoarthritis Research Society International World Congress; 2010 Sep 23e26; Brussels, Belgium.* *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18(Suppl 2):S250.
- 57 Chan AT, Manson JE, Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Curhan GC, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 2006;113:1578-87.
- 58 Altman R.D. for the IAP Study Group Ibuprofen, acetaminophen and placebo in osteoarthritis of the knee: a six-day double-blind study // *Arthritis Rheum.*- 1990.- Vol. 42.- P.S403.
- 59 Иониченок Н.Г. Клиническая и инструментальная оценка эффективности и переносимости фармакотерапии остеоартроза коленных суставов. Автореф. дис. к.м.н., М., 2005; 10–23
- 60 Беловол А.Н., Князькова И.И. Нестероидные противовоспалительные препараты: фокус на кеторолак // *Мистецтво лікування.*- 2012.- №1(87).- С.11-15
- 61 Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н. Нестероидные противовоспалительные препараты для локальной терапии болевого синдрома при ревматических заболеваниях. *Неврология и ревматология.* 2013; 02:

- 62 Moore R, Tramer M, Carroll D et al. Quantitative systematic review of topically applied nonsteroidal antiinflammatory drugs. *BMJ* 1998; 316: 333–8.
- 63 Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: metaanalysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004; 329: 324
- 64 Tugwell PS, Wells GA, Shainhouse JZ. Equivalence study of a topical diclofenac solution (pennsaid) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:2002-12.
- 65 Simon LS, Grierson LM, Naseer Z, Bookman AA, Zev Shainhouse J. Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis. *Pain* 2009;143:238-45.
- 66 Peniston JH, Gold MS, Wieman MS, Alwine LK. Long-term tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities. *Clin Interv Aging* 2012;7:517-23.
- 67 Mason L, Moore RA, Derry S, Edwards JE, McQuay HJ. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain // *BMJ*. 2004 -328(7446):991
- 68 Kosuwon W, Sirichatiwapee W, Wisanuyotin T, Jeeravipoolvarn P, Laupattarakasem W. Efficacy of symptomatic control of knee osteoarthritis with 0.0125% of capsaicin versus placebo // *J Med Assoc Thai*. 2010 - 93(10):1188-95
- 69 Чичасова Н.В. Лечение боли у больных остеоартрозом различной локализации // *Лечащий врач.- Лечащий врач.- 2014.- №7*
- 70 Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med*. 2007;146(8):580–90.
- 71 Bali J., Cousse H., Neuzil E. Biochemical basis of the pharmacologic action of chondroitin sulfates on the osteoarthicular system // *Arthritis Rheum.* – 2001. –Vol. 31(1). – P. 58-68.
- 72 Алексеева, Л. И. Симптоматические препараты замедленного действия при лечении остеоартроза // *Consilium-medicum.* - 2009.- № 11(9). - С. 100-4.
- 73 Алексеева Л.И., Шарапова Е.Л. Хондроитин сульфат в лечении остеоартроза // *Русский медицинский журнал.* – 2009. - № 17(21). – С. 1448-53
- 74 McAlindon T. E., LaValley M. P., Gulin J. P., Felson D. T. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis // *JAMA*. 2000; 283: 1469–1475.
- 75 Leeb B. F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J. S. A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis // *J Rheumatol*. 2000; 27: 205–211.
- 76 Richy F., Bruyere O., Ethgen O. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis // *Arch Intern Med*. 2003; 163: 1514–1522.
- 77 Леушина Е.А. Клиническая эффективность симптоматических препаратов медленного действия при остеоартрозе суставов кистей // *Автореф... канд.мед.н., Волгоград, 2015, 24 с.*
- 78 Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Diagnosis and treatment of adult degenerative joint disease (DJD) of the knee. Bloomington (MN): Institute For Clinical Systems Improvement (ICSI), 2002.
- 79 Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 669–81.
- 80 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: 476–99.
- 81 Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.CD005328.
- 82 Tramsborg G., Florescu P., Oturai P. et al. Treatment of knee osteoarthritis with pulsed electromagnetic fields: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Osteoarthritis Cartilage.*- 2005.- Vol. 13.- P.575-581

83 Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, Choquette D, Haraoui B, Martel-Pelletier J, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:370-7.

84 Cepeda M, Camargo F, Zea C, et al. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD005522.

85 Witteveen AGH, Hofstad CJ, Kerkhoffs GMMJ. Hyaluronic acid and other conservative treatment options for osteoarthritis of the ankle. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 10. Art. No.: CD010643. DOI: 10.1002/14651858.CD010643.pub2

86 Aggarwal A, Sempowski IP. Hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis. Systematic review of the literature. *Can Fam Physician* 2004;50:249–56.

87 Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Mullner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and metaanalysis. *CMAJ* 2005;172:1039–43.

88 Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2009;61:1704–11.

89 Torrance GW, Raynauld JP, Walker V, Goldsmith CH, Bellamy N, Band PA, et al. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of Hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (part 2 of 2): economic results. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:518–27

90 Ушкалова А.В. Современные антидепрессанты: проблемы рационального выбора // Фарматека.- 2006.- №2-06

91 Stahl SM, Grady MM, Moret C, et al. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr* 2005;10(9):732–47.

92 Westanmo AD, Gayken J, Haight R. Duloxetine: a balanced and selective norepinephrine – and serotonin-reuptake inhibitor. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(23):2481–90.

93 Littlejohn GO, Guymer EK. Fibromyalgia syndrome: which antidepressant drug should we choose. *Curr Pharm Des* 2006;12(1):3–9.

94 Chappell AS, Desai D, Liu-Seifert H, Zhang S, Skljarevski V, Belenkov Y, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain Pract* 2011;11:33-41.

95 Dugan SE, Fuller MA. Duloxetine: a dual reuptake inhibitor. *Ann Pharmacother* 2004; 38(12): 2078–85.

96 MacLean CH. Quality indicators for the management of osteoarthritis in vulnerable elders. *Ann Intern Med.* 2001;135(8 Pt 2):711–21

97 Soderman P, Malchau H, Herberts P. Outcome after total hip arthroplasty. Part I. General health evaluation in relation to definition of failure in the Swedish National Total Hip Arthroplasty register. *Acta Orthop Scand* 2000;71:354–9

98 Faulkner A, Kennedy LG, Baxter K, et al. Effectiveness of hip prostheses in primary total hip replacement: a critical review of evidence and an economic model. *Health Technol Assess* 1998;2:1–3

99 Malchau H, Herberts P, Ahnfelt L. Prognosis of total hip replacement in Sweden. Follow up of 92675 operations performed 1978–1990. *Acta Orthop Scand* 1993;64:497–506

100 Young NL, Cheah D, Waddell JP, et al. Patient characteristics that affect the outcome of total hip arthroplasty: a review. *Can J Surg* 1998;41:188–95.

101 Callahan CM, Drake BG, Heck DA, et al. Patients outcomes following tricompartmental total knee replacement: a meta-analysis. *JAMA* 1994;271:1349–57

102 Callahan CM, Drake BG, Heck DA, et al. Patients outcomes following unicompartmental or bicompartamental knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Arthroplasty* 1995;10:141–50

103 Newman JH, Ackroyd CE, Shan NA. Unicompartmental or total knee replacement? Five-year results of a prospective, randomised trial of 102 osteoarthritic knees with unicompartmental arthritis. *J Bone Joint Surg* 1998;80:862–5

104 Kiebzak GM, Vain PA, Gregory AM, et al. SF-36 general health status survey to determine patient satisfaction at short-term follow up after totalhip and knee arthroplasty. *J South Orthop Assoc* 1997;6:169–72

105 Hawker G, Wright J, Coyte P, et al. Health related quality of life after knee replacement. *J Bone Joint Surg* 1998;80:163–73

106 Mobasher A. The future of osteoarthritis therapeutics: emerging biological therapy // *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Dec;15(12):385.