

**Хондропротекторы как патогенетически обоснованная терапия
остеоартроза**

Журавлева Л.В., Александрова Н.К., Федоров В.А., Летик И.В., Гулида М.О.

Харьковский национальный медицинский университет

Статья посвящена одному из наиболее распространённых заболеваний опорно-двигательного аппарата – остеоартрозу. Детально рассмотрены вопросы этиологии и патогенеза остеоартроза с учётом современных представлений о иммунологических аспектах данного заболевания. Основное внимание уделено медикаментозной терапии, основанной на данных доказательной медицины, освещены основные группы препаратов, применяемые в настоящее время для лечения остеоартроза. Дано патогенетическое обоснование применения хондропротекторов с учётом особенностей их фармакодинамики и фармакокинетики, применения при сочетанной патологии, в частности при заболеваниях пищеварительного тракта и сердечно-сосудистой системы. Также приведены сведения о представленных на рынке препаратах из группы хондропротекторов, режиме дозирования.

Ключевые слова: остеоартроз, хондропротекторы, НПВП, цитокины.

Проблема патологии суставов повсеместно приобретает все большие масштабы в связи с неуклонным увеличением количества лиц, страдающих заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Так, популяционное исследование, выполненное с помощью опроса жителей Нидерландов старше 25 лет, выявило, что распространенность болезней костно–суставной и мышечной системы, а также заболеваний соединительной ткани составила 40,8% среди мужского и 48% – женского населения страны [4]. Важным является тот факт, что каждый десятый житель планеты предъявляет жалобы на суставные боли и имеет нарушение функции суставов [1]. При этом за врачебной помощью по поводу различных симптомов, обусловленных поражением суставов, все чаще обращаются не только пациенты пожилого и старческого возраста, но и более

молодые лица, ведущие активный образ жизни, для которых постоянная боль и деформация суставов означает ограничение трудоспособности, а резкое снижение двигательной активности приводит к выраженному снижению уровня качества жизни, социальной дезадаптации. Наиболее распространенным заболеванием суставов является остеоартроз (ОА). Тенденция к старению населения приводит к тому, что количество больных с остеоартрозом неуклонно растёт. По данным эпидемиологических исследований установлено, что остеоартрозом страдает 10-12% обследованного населения всех возрастов. При этом частота заболевания нарастает с возрастом: среди лиц старше 50 лет достигает 27,1%, а старше 60 лет – 97%. ОА коленных суставов является одной из главных причин потери трудоспособности и инвалидности. Нетрудоспособность из-за ОА за последнее десятилетие увеличилась в 3-5 раз [17].

Остеоартроз представляет собой хроническое прогрессирующее невоспалительное заболевание суставов неизвестной этиологии, характеризующееся дегенерацией суставного хряща и структурными изменениями субхондральной кости, а также явно или скрыто протекающим умеренно выраженным синовитом. По современным представлениям, остеоартроз возникает в результате взаимодействия множества генетических и средовых факторов. В большинстве случаев, может иметь место сочетанное действие нескольких факторов [3,4].

Эндогенные факторы:

- возраст;
- пол;
- дефекты развития;
- наследственная предрасположенность.

Экзогенные факторы:

- травмы;
- профессиональная деятельность
- спортивная активность
- избыточная масса тела

Популяционные исследования постоянно демонстрируют, что лица с избыточной массой тела имеют более высокий риск поражения этим заболеванием коленных суставов, чем лица с нормальной массой тела [14]. По результатам эпидемиологического исследования, проведенного в США, у тучных женщин с индексом массы тела более 30, но менее 35 риск развития ОА был в 4 раза выше по сравнению с женщинами с индексом массы тела до 25. Для мужчин с такой же избыточной массой тела риск увеличивался в 4,8 раза по сравнению с мужчинами с нормальной массой тела [14, 35].

Дегенерация суставного хряща при артрозе происходит вследствие двух основных причин: чрезмерной механической и функциональной перегрузки здорового хряща (превышающей физиологическую) и снижения резистентности суставного хряща к обычной физической нагрузке.

В основе изменений хряща при ОА лежит нарушение метаболизма основного вещества хряща с потерей его главной составляющей – протеогликанов [4]. Уменьшение протеогликанов приводит к снижению гидрофильности хряща, в результате чего происходит его медленная дегенерация. В результате деполимеризации протеогликанов образуются белковополисахаридные комплексы с более низкой молекулярной массой, легко покидающие хрящ. Содержание протеогликанов в артрозном хряще уменьшается главным образом за счёт хондроитинсульфата, что сопровождается гипергидратацией хряща. Вследствие изменения своей структуры протеогликаны хотя и способны поглощать воду, но не способны её прочно удерживать. Избыточная вода поглощается коллагеном, он набухает и разволокняется. Эти изменения являются достаточными, чтобы обусловить понижение резистентности хряща. Особую роль в дегенерации суставного хряща при ОА играют цитокины. Цитокины являются ростовыми факторами, которые синтезируются в тканях сустава и выделяются в синовиальную жидкость. Они действуют на клетки как аутокринные и паракринные факторы. Многие цитокины в небольших количествах необходимы для поддержания гомеостаза. При ОА отсутствуют классические макроскопические признаки воспаления, отсутствует выраженная инфильтрация

воспалительными клетками в ткани сустава. Однако, такие провоспалительные цитокины как интерлейкины (ИЛ), в частности, ИЛ-1 β , а также фактор некроза опухолей- α (ФНО- α) обнаруживаются в синовиальной жидкости больных ОА в повышенных количествах. Биологические эффекты ИЛ-1 реализуются через специфические рецепторы на мембранах клеток. В ответ на стимуляцию ИЛ-1 β хондроциты начинают синтезировать ферменты, необходимые для образования оксида азота, и простагландинов (циклооксигеназу-2, ЦОГ-2). Под воздействием ИЛ-1 хондроциты резко усиливают синтез металлопротеиназ (МП), прекращают синтез протеогликанов и коллагенов хряща [4]. Семейство МП состоит, по меньшей мере, из 25 ферментов, которые способны разрушать все основные компоненты межклеточного матрикса хряща как в физиологических, так и в патологических условиях. Синтез большинства МП стимулируется провоспалительными цитокинами. При ОА показано повышение уровня в тканях и синовиальной жидкости многих МП, а также активаторов прометаллопротеиназ, включая общий активатор МП плазмин. Относительный дефицит тканевых ингибиторов МП способствует повышенному протеолизу в хряще при ОА. Сложная сеть взаимодействий цитокинов, ферментов, свободных радикалов и продуктов распада матрикса приводит к уменьшению содержания протеогликанов в хряще (молекулярный уровень), нарушению архитектоники матрикса (макромолекулярный уровень), появлению микротрещин (микроскопический уровень) и надрывам хряща (макроскопический уровень) [3,4].

Основные цели лечения ОА – уменьшение боли, коррекция функциональной недостаточности суставов, замедление прогрессирования заболевания и, как следствие, улучшение качества жизни больных. Метод лечения у конкретного больного необходимо разрабатывать с учётом тяжести и распространенности суставного поражения, общего статуса больного и наличия сопутствующих заболеваний. Применяются немедикаментозные, фармакологические и хирургические методы. Лечение остеоартроза по-прежнему представляет серьезную проблему, несмотря на то, что перечень применяемых препаратов в последнее время значительно пополнился. Прежде всего, это

обусловлено тем, что большинство лекарственных средств, применяемых при ОА, оказывает лишь симптоматическое действие [4, 21, 23, 29].

В настоящее время принята классификация антиартрозных препаратов по Leguesne M. et al. (1994), подразделяющая их на 3 группы [11]:

- 1) симптоматические препараты быстрого действия;
- 2) симптоматические препараты замедленного действия (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis - SYSADOA);
- 3) препараты, модифицирующие структуру хряща.

Новое направление в лечении ОА основано на применении препаратов второй группы, к которым относятся естественные компоненты хрящевого межклеточного вещества - гиалуроновая кислота, глюкозаминсульфат и хондроитин сульфат (ХС). Эти препараты могут оказывать не только симптоматическое действие (уменьшение боли, улучшение функции сустава), но при длительном приеме замедлять прогрессирование ОА.

Среди фармакологических методов лечения основное место занимают симптоматические препараты немедленного действия, а также структурно-модифицирующие препараты замедленного действия (табл. 1.).

Табл. 1. Препараты, модифицирующие симптомы болезни

Быстродействующие	Медленнодействующие
Анальгетики	Хондроитин сульфат
НПВП	Глюкозамин
Трамадол	Неомыляющие соединения сои/авокадо
	Диацереин
	Гиалуроновая кислота

Для подавления боли на начальных стадиях ОА традиционно используются анальгетики, в частности парацетамол в дозе 2—4 г/сут. Максимальная разовая доза не должна превышать 350 мг (А). Парацетамол можно применять длительно (А). Препарат не следует назначать больным с поражением печени и алкоголизмом[4, 21].

При недостаточной эффективности парацетамола и отсутствии явлений синовита возможно назначение трамала - синтетического анальгетика центрального действия, который, обладая высокой анальгетической активностью, Суточная доза препарата – 100-200 мг.

Обезболивающие препараты центрального действия опиоидного ряда, не вызывающие побочных эффектов, характерных для других опиатов (угнетение дыхания и кровообращения, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта и др.), применяются в течение короткого периода для купирования сильной боли при условии неэффективности парацетамола или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также невозможности назначения оптимальных доз этих лекарственных средств. При остеоартрозе назначают трамадол (в первые дни по 50 мг/сут с постепенным увеличением дозы до 200-300 мг/сут). Сравнительно частые побочные реакции при применении препарата (тошнота, головокружения, запор и сонливость) можно существенно уменьшить при титровании дозы (в течение трёх дней, увеличивая дозу по 25 мг).

В лечении ОА ведущее место занимают НПВП, что патогенетически обосновано, так как воспалительный процесс является и причиной развития болей (реактивный синовит), и одним из факторов прогрессирования остеоартроза. Как известно, терапевтический эффект НПВП реализуется через подавление продукции ЦОГ с последующим снижением синтеза провоспалительных простагландинов. Наиболее часто больным ОА назначают «стандартные» НПВП - диклофенак, кетопрофен, напроксен и другие препараты, эффективность которых достаточно хорошо изучена. Сведений о преимуществе по обезболивающим и противовоспалительным свойствам какого-либо НПВП над другим не получено [19]. Таким образом, выбор НПВП определяет прежде всего его безопасность в конкретных клинических условиях. Например, среди клинико-фармакологических свойств индометацина следует принять во внимание его отрицательное воздействие на метаболизм суставного хряща при остеоартрозе [40, 41, 42, 43]. Осложнения со стороны ЖКТ один из наиболее серьёзных побочных эффектов НПВП, возникающих чаще в первые 3 месяца приема.

Относительный риск их возникновения (дозозависимый) варьирует у различных НПВП. Наименьшим риском развития желудочно-кишечного кровотечения обладают селективные НПВП [12,13]. Их следует назначать при наличии факторов риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ [19, 33, 37]:

- возраст старше 65 лет, кроме того, эта же группа пациентов часто страдает заболеваниями, требующими применения непрямых антикоагулянтов (мерцательная аритмия, рецидивирующий тромботический синдром);
- наличие в анамнезе язвенной болезни или желудочно-кишечного кровотечения;
- одновременный прием глюкокортикостероидов или антикоагулянтов;
- наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний.

Эти факторы существенно повышают стоимость лечения, так как приходится либо назначать препараты с гастропротекторным эффектом (мизопростол или ингибиторы протонной помпы), либо выбирать дорогостоящие НПВС новой генерации селективные блокаторы циклооксигеназы-2 (мелоксикам, нимесулид, целекоксиб, рофекоксиб).

Прием любых НПВП у некоторых больных может приводить к увеличению риска сердечно-сосудистых катастроф [7, 24]. При назначении НПВП необходимо тщательно оценивать кардиоваскулярные факторы риска. У пациентов, принимающих низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (аспирина), следует избегать приёма НПВП (ибупрофен, индометацин и напроксен), снижающих кардиопротективный эффект аспирина. Любые НПВП могут вызывать дестабилизацию АД (в первую очередь систолического) у пациентов, получающих антигипертензивную терапию и даже у пациентов с нормальным АД [20]. У лиц старше 55 лет, получающих НПВП необходимо тщательно мониторировать АД и при необходимости модифицировать антигипертензивную терапию. Неселективные и селективные НПВП могут вызывать нарушение функций почек. НПВП при остеоартрозе применяют только в период усиления болей в отличие от их систематического приёма при воспалительных артритах. Доза НПВП при остеоартрозах ниже, чем при артритах.

Изучение патогенетических механизмов ОА позволило сделать вывод о необходимости включения в схему терапии наряду с симптом-модифицирующими препаратами, уменьшающими выраженность боли и воспаления, лекарственных средств, предупреждающих структурное разрушения хряща, так называемых структурно-модифицирующих препаратов замедленного действия (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis – SYSADOA) – хондропротекторов [11]. К хондропротекторам в настоящее время относят препараты глюкозамина сульфата, хондроитинсульфата, глюкуроновой кислоты, диацериина, соединений авокадо/сои, имеющие симптоматическое действие и низкую токсичность, способные модифицировать структуру хрящевой ткани.

Изучению эффективности и безопасности перорального хондроитина сульфата и глюкозамина при остеоартрозе за рубежом было посвящено около 40 клинических исследований, среди них 15 исследований (хондроитин сульфат — 9, глюкозамин — 6) были двойными слепыми и плацебоконтролируемыми. В многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях доказана эффективность только определенных хондропротекторов (хондроитин сульфата и глюкозамина) и их применение при остеоартрозе имеет высокую (IA) степень доказательности [2, 25, 27, 30, 32, 40, 41]. Отличительные особенности этих препаратов – время наступления эффекта, обычно спустя 2-8 недель от начала лечения, и сохранение эффекта в течение 2-3 месяцев после прекращения лечения.

В большинстве исследований симптоматические ЛС медленного действия приводили к снижению интенсивности боли, улучшению функциональной способности пораженных суставов, уменьшению потребности в НПВП. Для оценки результатов исследований была применена следующая шкала эффектов: 0,2 - слабый; 0,5 - умеренный и 0,8 - сильный. По обобщенным данным, двойных слепых исследований, эффективность глюкозамина составила 0,44, хондроитин сульфата - 0,78. Лекарственные средства отличались отличной переносимостью: профиль и частота побочных эффектов у пациентов основной группы практически не отличались от таковых в контрольной группе, получавшей

плацебо. Эффективность обоих была подтверждена и результатами мета-анализов клинических исследований [2, 9, 27, 30, 32, 40, 41].

Возможность структурно-модифицирующего действия хондроитин сульфата и глюкозамина продемонстрирована в нескольких длительных двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях у больных остеоартрозами. Было показано, что терапия хондроитин сульфатом в дозе 800 мг/сут в течение двух лет оказывала статистически достоверное стабилизирующее влияние на ширину суставной щели у больных гонартрозом [2, 25, 27, 30, 32, 36]. На основании анализа результатов лечения хондроитин сульфатом в течение двух лет 622 больных гонартрозом было показано замедление прогрессирования заболевания у пациентов, леченных хондроитин сульфатом, по сравнению с группой, получившей плацебо (исследование STOPP) [2]. На основании результатов 11 рандомизированных контролируемых исследований, трёх опубликованных мета-анализов и последних рекомендаций Европейской антиревматической лиги было установлено, что длительное применение хондроитин сульфата безопасно, хорошо переносится, хорошо контролирует болевой синдром и увеличивает подвижность суставов у больных, страдающих поражением коленных суставов [40, 41, 42, 43]. Применение хондроитин сульфата в течение трёх лет при остеоартрозе суставов кистей оказывало протективное действие в отношении появления «новых» эрозий [9].

В перечне рекомендаций специальной комиссии Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению остеоартроза, основанных на данных доказательной медицины, указывается о необходимости обязательного включения в комплексную терапию ОА симптоматических препаратов замедленного действия – хондропротекторов [40,41].

На современном этапе в качестве хондропротекторов при заболеваниях суставов широко используют натуральные специфические компоненты хрящевой ткани, которые обладают рядом важных положительных эффектов, а именно [4]:

- стимулируют синтез хондроцитами макромолекул матрикса хряща;
- влияют на транскрипционный ядерный фактор NFκB;

- снижают экспрессию ИЛ-1 хондроцитами и синовиоцитами;
- увеличивают синтез хондроцитами гиалуроновой кислоты;
- снижают синтез лизосомальных ферментов, принимающих участие в развитии вторичного воспаления;
- снижают концентрацию противовоспалительных компонентов в синовиальной жидкости;
- тормозят экспрессию фермента циклооксигеназы, хемотаксис и фагоцитоз, процесс деградции хряща;
- снижают выраженность болевого синдрома в суставах;
- повышают резистентность хряща по отношению к негативному влиянию НПВП.

Хондропротекторы имеют комплексный механизм действия. Обладая тропностью к хрящу, они способны встраиваться в структуры хрящевой ткани, стимулируя ее синтез и угнетая деструкцию. В частности, показано, что адекватное количество хондроитин сульфата в хрящевой ткани жизненно необходимо для поддержания нормальной функции суставов и регенерации суставной сумки и хрящевых поверхностей суставов при их повреждении. Являясь естественным глюкозаминогликаном, расположенным в экстрацеллюлярном матриксе суставного хряща, хондроитин сульфат ингибирует свободные радикалы, способные вызывать разрушение хряща и коллагена, угнетает активность ферментов, вызывающих поражение хрящевой ткани, участвует в синтезе глюкозаминогликанов и увеличивает продукцию внутрисуставной жидкости, улучшает фосфорно-кальциевый обмен в хрящевой и костной ткани, снижая потерю кальция костями и способствуя поддержанию нормального остеогенеза [1, 3].

Хондроитин сульфат играет важную роль в реализации эффектов других симптоматических лекарственных средств медленного действия. Он стимулирует синтез и препятствует разрушению гиалуроновой кислоты, необходимой для поддержания адекватного уровня гидратации и вязкости синовиальной жидкости, а также усиливает проникновение в воспаленные суставы антиоксидантов и

глюкозамина [9]. Последний является полифункциональным предшественником в биосинтезе глюкозаминогликанов.

В механизме противовоспалительного и обезболивающего действия хондроитин сульфата и глюкозамина, по-видимому, играют роль многие факторы. В частности, показано, что хондроитин сульфат влияет на клеточный компонент воспаления. Большое значение придается его стимулирующему влиянию на хондроциты. В исследованиях *in vitro* показано, что он вызывает увеличение содержания РНК в хондроцитах, коррелирующее с повышением синтеза протеогликана и коллагена, и ингибирует лейкоцитарную эластазу. Установлено, что хондроитин сульфат дозозависимым образом подавляет стимулированный ИЛ-1 синтез коллагеназы. Имеются данные, позволяющие предположить его способность подавлять индуцированный NO апоптоз хондроцитов [9, 11]. В экспериментальных исследованиях хондроитин сульфат в низких дозах приводил к уменьшению признаков воспаления в суставах, подавлению синтеза антител к коллагену, а в высоких (1000 мг/кг) — к подавлению деструкции хряща [2]. Полученные данные свидетельствуют об угнетении под влиянием хондроитин сульфата зависимых от ИЛ-1 катаболических и активации анаболических (синтез протеогликана и гиалуроновой кислоты) процессов в хряще. Глюкозамин также оказывает стимулирующее действие на анаболизм хрящевой ткани и препятствует её деструкции.

При пероральном приеме хондроитина сульфата и глюкозамина терапевтический эффект развивается в течение 2-8 недель и после прекращения лечения сохраняется 2-3 месяца. При местном применении комбинированного лекарственного средства, содержащего глюкозамин сульфат, хондроитин сульфат, камфору и масло мяты перечной, по данным недавно завершившегося двойного слепого плацебо контролируемого исследования, облегчение боли наблюдалось уже через сутки и сохранялось на протяжении всего исследования (8 недель) [1].

Критериями выбора хондропротекторов для лечения ОА являются [4]:

- наличие доказательной базы, свидетельствующей об их эффективности и безопасности в виде результатов клинических рандомизированных контролируемых исследованиях;
- положительное влияние на биохимические процессы, происходящие в организме;
- соответствие форм, в которых выпускается хондропротектор, современным требованиям и удобство применения (приемлемая кратность приема);
- возможность курсового приема и длительность позитивного эффекта после окончания лечения.

Для всех хондропротекторов Е.Л.Насонов отмечает следующие общие черты [4]:

- 1) их противовоспалительный эффект сравним с таковым НПВП,
- 2) они позволяют снизить дозу НПВП,
- 3) эффект сохраняется после окончания лечения,
- 4) они сочетаются с парацетамолом и НПВП,
- 5) при их применении практически отсутствуют побочные эффекты,
- 6) они замедляют прогрессирование остеоартроза.

Структум (хондроитин сульфат натрия) — оригинальный препарат, предназначенный для профилактики и лечения остеоартроза I-III стадии, остеохондроза, синдрома болей в спине. Препарат включён в стандарты лечения остеоартроза. Проведённые многоцентровые клинические исследования подтвердили высокую эффективность хондроитин сульфат натрия в торможении прогрессирования остеоартроза. Его использование приводит к выраженному уменьшению болевого синдрома в покое и при нагрузке, позволяет значительно сократить или отказаться от приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Препарат характеризуется длительным последствием, подтверждённым отдалёнными наблюдениями и хорошей переносимостью. Хондроитин сульфат натрия рекомендован Европейской противоревматической лигой в качестве средства, обладающего наиболее высоким уровнем

доказательности при лечении гонартроза (IA), коксартроза (IB) и остеоартроза кистей рук (IB). Структум обладает наибольшей выраженностью терапевтического эффекта при остеоартрозе коленных суставов среди структурно-модифицирующих средств (EULAR) [40, 41].

Стимуляторы синтеза протеогликанов представлены глюкозамина моносульфатом (ДОНА, Артрон флекс, Артифлекс, Синарта). Глюкозамина моносульфат является субстратом синтеза протеогликанов хондроцитами, участвует в синтезе глюкуроновой кислоты (вещества, обеспечивающего вязкость внутрисуставной жидкости), а также подавляет активность металлопротеиназ (коллагеназы, фосфолипазы 2). Таким образом, препарат оказывает двойной эффект — противовоспалительный и хондропротективный [6, 22, 32].

Структурно-модифицирующее действие глюкозамина сульфата в суточной дозе 1500 мг подтверждено в двух двойных слепых рандомизированных 3-летних исследованиях по сравнению с плацебо у 212 и 202 больных гонартрозом [30, 32].

Принимая во внимание данные о том, что хондроитин сульфат и глюкозамин сульфат оказывают разнообразное фармакологическое воздействие на метаболизм хряща, относительно недавно появились исследования по сочетанному применению этих препаратов при остеоартрозе. На основании многоцентрового двойного слепого плацебо контролируемого клинического исследования, включавшего 1583 пациентов с остеоартрозом коленных суставов, показано, что комбинация хондроитин сульфата и глюкозамина гидрохлорида оказалась более эффективной в отношении уменьшения болей в подгруппе больных остеоартрозом с выраженными болями в коленных суставах по сравнению с плацебо [16]. Существующие доказательства структурно-модифицирующего действия хондроитина сульфата и глюкозамина явились предпосылкой для создания комбинированных лекарственных средств. Результаты проведенных клинических исследований позволяют говорить о хорошей переносимости препаратов и наличии отчетливого симптомомодифицирующего эффекта.

Хондроитин сульфат и глюкозамин противопоказаны при гиперчувствительности к ним, беременности и кормлении грудью. Хондроитин сульфат также противопоказан при склонности к кровоточивости и тромбофлебитах, а глюкозамин — при фенилкетонурии. Следует соблюдать осторожность при назначении глюкозамина больным с нарушениями атриовентрикулярной проводимости и сахарным диабетом (имеются сведения о повышении под его влиянием резистентности к инсулину). У небольшого количества пациентов при приеме хондроитин сульфата и глюкозамина могут отмечаться тошнота, рвота, желудочно-кишечные расстройства, аллергические реакции. При внутримышечном введении хондроитина сульфата возможны геморрагии в месте инъекции [21, 29].

Производные гиалуроновой кислоты применяют для внутрисуставного введения. В настоящее время используют 2 препарата этого вещества: низкомолекулярный (молекулярный вес 500-730 кДа) и высокомолекулярный (молекулярный вес 6 МДа). Оба препарата уменьшают боли в коленных суставах и улучшают функциональную активность, эффект длится 3-12 мес. Высокомолекулярные препараты гиалуроновой кислоты могут быть более эффективны, чем низкомолекулярные. Внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты бывает особенно полезно больным, имеющим противопоказания для их приёма, или при недостаточной эффективности НПВП [8, 18, 28, 34, 39]. Особенно привлекательно применение препаратов гиалуроновой кислоты у больных с высоким риском развития побочных реакций на НПВП [5]:

- пациенты пожилого возраста;
- наличие язвы или кровотечения в анамнезе;
- сопутствующая терапия ГК.

Необходимо учитывать и противопоказания к проведению такой терапии, которые включают инфекционные поражения кожи, нарушение её целостности в области введения, наличие аллергических реакций на куриный белок. Описаны единичные случаи развития псевдоподагрического приступа в течение нескольких часов или дней после инъекции, но такие реакции возникают крайне

редко, а указание на них в прошлом или наличие хондрокальциноза не служат противопоказаниями для такого лечения [18, 28].

Сравнительно новым препаратом из группы хондропротекторов является пиаскледин, действующим началом которого являются неомыляющиеся соединения, полученные с помощью особой технологии из экстрактов сои и авокадо. Механизм их действия заключается в способности ингибировать ряд провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, металлопротеиназ (коллагеназы, стромелизина), а также увеличивать экспрессию ТФР- β 1, оказывающего анаболическое влияние на суставной хрящ [10, 15].

К перспективным направлениям в области лечения остеоартроза, которые в настоящий момент находятся в стадии изучения, следует отнести применение химически модифицированных тетрациклинов и пептидных ингибиторов металлопротеиназ, антагонистов рецепторов ИЛ-1 (диацереин) и TNF, инсулиноподобного фактора роста (IGF-1 - мощный стимулятор роста хряща), а также аутологичную трансплантацию хряща на ранней стадии заболевания [31, 38, 26].

Таким образом, применение современных хондропротективных средств целесообразно на любой стадии остеоартроза и может использоваться как в виде монотерапии, так и в дополнение к лечению НПВС. Противовоспалительный эффект хондропротекторов обуславливает возможность уменьшения дозы и времени приема НПВП и как следствие – снижения риска развития многих неблагоприятных побочных эффектов НПВП. Высокая безопасность хондропротекторов, отсутствие серьезных побочных эффектов при их длительном применении обуславливают широкое использование этих препаратов в клинической практике.

Список литературы

1. Везикова Н.Н. Влияние хондропротективной терапии на качество жизни больных с остеоартрозом / Н.Н. Везикова // Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 2. – С. 74.

2. Великанова А.Б. Эффективность препарата ДОНА при остеоартрозе / А.Б. Великанова, Д.А. Поддубный // Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 2. – С. 125.
3. Клинические рекомендации. Остеоартрит. Диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов / под ред. О.М. Лесняк. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 176 с.
4. Ревматология. Клинические рекомендации. Под редакцией Е.Л. Насонова, М. ГЭОТАР-Медиа, 2010.
5. Aggarwal A. Hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis. Systematic review of the literature / A. Aggarwal, I.P. Sempowski // Canadian Family Physician. – 2004. – Vol. 50. – P.249–56.
6. Anderson J.W. Glucosamine effects in humans: a review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations and efficacy. / J.W. Anderson et al. // Food and Chemical Toxicology. – 2005. – Vol. 43. –P. 187–201.
7. Antman E.M. American Heart Association. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association / E.M. Antman, J.S. Bennett, A. Daugherty, C. Furberg, H. Roberts, K.A. Taubert // Circulation. – 2007.-Vol. 115(12). – P.1634-42.
8. Arrich J. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and metaanalysis / J. Arrich, F. Piribauer, P. Mad, D. Schmid, K. Klaushofer, M. Mullner // Canadian Medical Association Journal.– 2005. – Vol.172. – P. 1039–43.
9. Bana G. Chondroitin sulfate in the management of hip and knee OA: an overview / G. Bana, B. Jamard, E. Verrouil, B. Mazieres // Advances in Pharmacology. - 2006. – Vol.53. – p. 507-522.
- 10.Boileau C. Protective effects of total fraction of avocado/ soybean unsaponifiables on the structural changes in experimental dog osteoarthritis: inhibition of nitric oxide syntase and matrix metalloproteinase-13 / C. Boileau, J. Martel-Peletier Caron et al. // Arthritis Research & Therapy. - 2009. – P.11-41.

11. Bruyere O. Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis using the GRADE system / O. Bruyere, N. Burlet, P.D. Delmas, R. Rizzoli, C. Cooper, J-Y. Reginster // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2008. – p.165.
12. Chan F.K.L. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial / F.K.L. Chan, V.W.S. Wong, B.Y. Suen et al. // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369. – P. 1621-1626.
13. Chen Y.F. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation / Y.F. Chen, P. Jobanputra, P. Barton, S. Bryan, A. Fry-Smith, G. Harris, R.S. Taylor // *Health technology assessment*. – 2008. – Vol. 12(11). – P. 1-278.
14. Christensen R. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / R. Christensen, E.V. Bartels, A. Astrup, H. Bliddal // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2007. – Vol. 66. – P. 433-9.
15. Christensen R. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials / R. Christensen, E.M. Bartels, A. Astrup, H. Bliddal // *Osteoarthritis Cartilage*. - 2008. – Vol. 16. – P. 399–408.
16. Clegg D.O. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. / Clegg D.O. et al. // *The New England Journal of Medicine*. - 2006. – Vol. 354. – P. 795–808.
17. Conaghan P.G. Care and management of osteoarthritis in adults: summary of NICE guidance / P.G. Conaghan, J. Dickson, R.L. Grant // *British Medical Journal*. – 2008. – Vol. 336. - P.502–3.
18. Fernandez Lopez J.C. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid in the treatment of hip osteoarthritis: a systematic review / J.C. Fernandez Lopez, A. Ruano-Ravina // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2006. – Vol.14. – P.1306–11.

19. Forel C.M. Summing the risk of NSAID therapy / C.M. Forel, E. Ejerblad, et al. // *Lancet*. - 2007. – Vol. 369. - P.1580 -1581.
20. Forman J.P. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men / J.P. Forman, E.B. Rimm, G.C. Curhan // *Archives of Internal Medicine*. - 2007;167:394–9.
21. Guideline for the non-surgical management of hip and knee osteoarthritis // The Royal Australian College of General Practitioners. – 2009. – 68 p.
22. Herrero-Beaumont G. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator / G. Herrero-Beaumont, J.A. Ivorra et al. // *Arthritis & Rheumatism*. – 2007. – Vol.56. – P. 555-67.
23. Hochberg M. American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee / M. Hochberg, R. Altman, K. April et al. // *Arthritis Care & Research*. - Vol. 64, N 4, April 2012. – P. 465–474.
24. Hudson M. Differences in outcomes of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based study. / M. Hudson, H. Richard, L. Pilote // *British medical journal*. - 2005. – Vol. 330. – P.1370.
25. Kahan A. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo controlled trial. / A. Kahan, D. Uebelhart, F. De Vathaire, P.D. Delmas, J.Y. Reginster // *Arthritis & Rheumatism*. – 2009. - Vol.60.- P.524–33.
26. Louthrenoo W. The efficacy, safety and carry-over effect of diacerhein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, NSAID-controlled study / W. Louthrenoo, S. Nilganuwong, S. Aksaranugraha et al. // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2007. – Vol. 15(6). – P.605-14.

27. Michel B.A. Chondroitin 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: A randomized, controlled trial / B.A. Michel, G. Stucki, D. Frey et al. // *Arthritis & Rheumatism*. – 2005. – Vol. 52 (3). – P. 779–786.
28. Modawal A. Hyaluronic acid injections relieve knee pain / A. Modawal, M. Ferrer, H.K. Choi, J.A. Castle // *The Journal of Family Practice*. – 2005. – Vol. 54. – P.758–67.
29. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. - London: Royal College of Physicians. - 2008. – p.316.
30. Pawelka K. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3 year, randomized, placebo-controlled, double-blind study / K. Pawelka, J. Gatterova, M. Olejarova et al. // *Archives of Internal Medicine*. – 2002. – Vol. 162. – P. 2113–23.
31. Pawelka K. The efficacy and safety of diacerhein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period / Pavelka K., K. Karpas, P. Vitek, M. Sedlackova, V. Vlasakova et al. // *Arthritis & Rheumatism*. – 2007. – Vol. 56. – P. 4055–64.
32. Poolsup N. Glucosamine long-term treatment and the progression of knee osteoarthritis: systematic review of randomized controlled trials / N. Poolsup, C. Suthisisang, P. Channark, W. Kittikulsuth // *The Annals of Pharmacotherapy*. – 2005. – Vol.39. – P.1080-87.
33. Rahme E. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada / E. Rahme, A. Barkun, H. Nedjar, S. Gaugris, D. Watson // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2008. – Vol.103:872–82.
34. Reichenbach S. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis / S. Reichenbach, S. Blank, A.W. Rutjes, A. Shang, E.A. King, P.A. Dieppe et al. // *Arthritis & Rheumatism*. – 2007. – Vol. 57. _ P.1410–8.

35. Richette P.J. Beneficial effects of massive weight loss on symptoms, joint biomarkers and systemic inflammation in obese patients with knee OA / P.J. Richette, C. Pointou, P. Garnero // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2011. – Vol.70. - P. 139–44.
36. Rovetta G. A two-years study of chondroitin sulfate in erosive osteoarthritis of the hand: behavior of erosions, osteophytes, pain and hand dysfunction / G. Rovetta, P. Monteforte, G. Molfetta, G. Balestra // *Drug Exp Clin Res*. – 2004. – Vol. 30, Suppl.1. – P.11-16.
37. Wegman A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs or acetaminophen for osteoarthritis of the hip or knee? A systematic review of evidence and guidelines. / A. Wegman, D. Windt, M. Tulder et al. // *The Journal of Rheumatology*. – 2004. – Vol.31. – P.344–54.
38. Solignac M. Mechanisms of action of diacerhein, the first inhibitor of interleukin-1 in osteoarthritis / M. Solignac // *Presse Medicale*. – 2004. – p.33.
39. Strand V. An integrated analysis of five double blind, randomized controlled trials evaluating the safety and efficacy of a hyaluronan product for intra-articular injection in osteoarthritis of the knee / V. Strand, P.G. Conaghan, L.S. Lohmander, A.D. Koutsoukos, F.L. Hurley, H. Bird et al. // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2006. – Vol.14. – P.859–66.
40. Zhang W. 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 (ESCISIT) / W. Zhang, M. Doherty, N. Arden et al. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2005. – Vol. 64. – P. 669–81.
41. Zhang W. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) / W. Zhang, M. Doherty, B.F. Leeb et al. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. - 2007. – Vol.66. – P. 377–88.

- 42.Zhang W. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. / W. Zhang, R.W. Moskowitz, G. Nuki et al. // Osteoarthritis Cartilage. – 2008. – Vol. 16. -P.137–62.
- 43.Zhang W. 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 / W. Zhang, G. Nuki, R.W. Moskowitz et al. // Osteoarthritis Cartilage. – 2010. – Vol.18. – P. 476–99.

CHONDROPROTECTORS AS A REASONABLE PATHOGENETIC THERAPY OF OSTEOARTHRITIS

Zhuravlyova L., Aleksandrova N., Fedorov V., Letik I., Gulida M.

The article is devoted to one of the most common diseases of the musculoskeletal system - osteoarthritis (OA). It was given a detailed analysis of the etiology and pathogenesis of OA with the modern concepts of the immunological aspects of the disease. The attention was paid to the drug therapy, founded on the evidence-based medicine. The main groups of drugs currently used for the treatment of OA were highlighted. Pathogenetic substantiation of chondroprotectors application was given taking into account their pharmacodynamics and pharmacokinetics and application in comorbidities, particularly in diseases of digestive tract and cardiovascular system. It also contains information about the chondroprotector drugs available on the market, the dosing regimen.

Key words: osteoarthritis, chondroprotectors, NSAIDs, cytokines.

ХОНДРОПРОТЕКТОРИ ЯК ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБГРУНТОВАНА ТЕРАПІЯ ОСТЕОАРТРОЗУ

Журавльова Л.В., Александрова Н.К., Федоров В.О., Летік І.В., Гуліда М.О.

Стаття присвячена одному з найбільш поширених захворювань опорно-рухового апарату - остеоартрозу. Детально розглянуто питання етіології та патогенезу остеоартрозу з урахуванням сучасних уявлень про імунологічні

аспекти даного захворювання. Основна увага приділена медикаментозній терапії, заснованій на даних доказової медицини, висвітлено основні групи препаратів, що застосовуються в даний час для лікування остеоартрозу. Дано патогенетичне обґрунтування застосування хондропротекторів з урахуванням особливостей їх фармакодинаміки і фармакокінетики, застосування при поєднаній патології, зокрема при захворюваннях травного тракту і серцево-судинної системи. Також наведено відомості про представлені на ринку препарати з групи хондропротекторів, режим дозування.

Ключові слова: остеоартроз, хондропротектори, НПЗЗ, цитокіни.