

Среди социально-значимых заболеваний особое место занимают дегенеративные повреждения опорно-двигательного аппарата, включающие остеоартроз (ОА) с реактивным синовитом или без него и деформирующий спондилез. Несмотря на то, что эти болезни непосредственно не становятся причиной смерти, они приводят к выраженным социальным потерям, так как занимают второе место по дням и третье - по случаям временной нетрудоспособности среди всех классов болезней, а также значительно ухудшают качество и активность жизнедеятельности заболевших.



ЭТЮДЫ ТЕРАПИИ ОСТЕОАТРИТА

Основу остеоартроза составляет поражение хрящевой ткани, возникающее в результате нарушения регуляции нормального обмена в хряще в сторону преобладания процессов деградации (катаболизма) над процессами синтеза (анаболизма). Главными компонентами гиалиновых хрящей, участвующих в образовании суставов, являются: коллагеновые волокна; хондроциты и хондробласты, а также межклеточное вещество, представленное белково-полисахаридными комплексами (протеогликанами) и коллагеновыми волокнами. Протеогликаны отличаются высокой гидрофильностью, удерживая определенное количество жидкости (содержащей гиалуроновую кислоту). Межсуставная жидкость также состоит в основном из гиалуроновой кислоты, а сустав ограничен синовиальной оболочкой. И хрящ, и жидкость амортизируют толчки и удары, которым подвергаются кости при движении. Здоровый сустав, как хорошо смазанный механизм, не скрипит, не хрустит, не «заклинивает», не дает о себе знать.

Разрушение белково-полисахаридных комплексов резко изменяет свойства хрящевой ткани, делает ее неустойчивой к нагрузкам и приводит к дальнейшей деградации коллагенового каркаса, фрагментации хряща, нарушению его амортизационных свойств и изменению оси нагрузки на подхрящевые костные структуры. В дальнейшем развиваются компенсаторные изменения в подхрящевой кости (остеосклероз, остеофитоз, микротрабекулярные переломы и образование кист). Именно нарушение обмена протеогликанов рассматривается в качестве основного патологического механизма, вызывающего разрушение хряща при ОА. В полости сустава некротизированные хрящевые и костные фрагменты подвергаются фагоцитозу лейкоцитами с высвобождением медиаторов

воспаления, лизосомальных ферментов, что сопровождается явлениями синовита и развитием иммунологических реакций на продукты распада. При этом синовиоциты способны продуцировать большое количество протеолитических ферментов и различных факторов воспаления. Доказано, что синтез этими клетками интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли приводит к резкому увеличению продукции синовиоцитами и хондроцитами металлопротеиназ, в частности коллагеназы, и деградации основного вещества хряща. Таким образом, замыкается «порочный круг» дегенеративных и воспалительных явлений, поэтому термин остеоартроз в последние годы заменяется более адекватным названием «остеоартрит».

В настоящее время ОА рассматривается как полиэтиологическое заболевание, развивающееся не только под влиянием возрастных нарушений обмена, но и как отражение средовых и экологических воздействий, генетических дефектов, а также множества организменных факторов, первично изменяющих строение хряща или вызывающих вторичные формы ОА.

Первичный ОА - одно из самых распространенных заболеваний, на его долю приходится до 80% всей суставной патологии и более 50% всех ревматических болезней. Распространенность ОА колеблется в разных странах мира от 13,5 до 41,7% и значительно увеличивается по мере старения. Заболевание чаще встречается у женщин после 50 лет. У людей старше 65-70 лет рентгенологические признаки ОА выявляются в 97% случаев. Однако и в возрасте 40-30 лет и даже 20 лет ОА не является редкостью.

Основным клиническим проявлением различных форм ОА является болевой синдром, связанный не только с нарушением оси нагрузки и кровотока в подхрящевой кости, но вовле-

чением в воспалительный и атрофический процесс синовиальной оболочки, прилежащих мышц, надкостницы в местах прикрепления мышечных сухожилий, изменением конгруэнтности суставных элементов. В связи с этим традиционно основными методами лечения этих больных считались анальгетики и противовоспалительные средства. Однако современные представления о патогенезе ОА позволяют изменить лечебную тактику в сторону коррекции обмена гликозаминогликанов как основного патогенетического звена прогрессирования ОА. В указанном аспекте обязательным базисным воздействием у больных с I - III рентгенологическими стадиями считается назначение болезней модифицирующих препаратов - донаторов или стимуляторов синтеза протеогликанов. К указанным средствам относятся глюкозамин и хондроитин, имеющие свои особенности. Так глюкозамин (ГА) является природным аминмоносахаридом, синтезируется в организме в виде глюкозамин-6-фосфата. Он необходим для биосинтеза гликолипидов, гликопротеинов, гликозаминогликанов (таких как хондроитин сульфат, гиалуроновая кислота, гепарин сульфат, кератансульфат и гиалуронат). ГА - важный компонент клеточной мембраны, играет важную роль в формировании хряща, связок, сухожилий, синовиальной жидкости, кожи, костей, ногтей, сердечных клапанов, кровеносных сосудов.

Другой необходимый препарат - хондроитин сульфат (ХС) выделяется из хрящей птицы и крупного рогатого скота путем их сульфатирования до хондроитин-4-сульфата или хондроитин-6-сульфата. Учитывая особенности фармакологических и фармакокинетических свойств каждого из представленных препаратов, особое внимание обращают на создание препаратов с наличием как глюкозамина (сульфата/гидрохлорида) так и хондроитина сульфата. Одним из таких препаратов является комбинированный хондропротектор Кондро-нова, состоящий из 250мг глюкозаминсульфата и 200мг хондроитинсульфата.

Мы изучали клиническую эффективность «Кондро-нова» (компания Панацея Биотек) в трехмесячном курсовом лечении остеоартрита коленных суставов у 38 больных в возрасте $67,3 \pm 6,4$ года со II (18 больных) и III (20 пациентов) рентгенологическими стадиями по Келлгрону и реактивным синовитом у 13 больных. Эффективность лечения оценивали по выраженности болевого синдрома (визуальная аналоговая шкала ВАШ), функциональной активности суставов (индекс Лекена), суммарной дозе необходимых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС). Кондро-нова назначали по общепринятой схеме в течение 3-х месяцев. Фоновая терапия включала диклофенак и физиотерапию. Пациенты контрольной группы

(10 больных, из них 5 с синовитами) аналогичной тяжести, пола и возраста не получали хондропротекторы.

Установлена зависимость выраженности эффекта Кондро-нова от тяжести ОА, выраженности воспалительных изменений и длительности терапии. При II стадии интенсивность болевого синдрома по шкале ВАШ в покое снизилась через 3 месяца с 3,9 до 2,4 баллов, при движении с 5,9 до 4,3 баллов, при ходьбе по лестнице с 7,1 до 5,1 баллов (в контрольной группе – соответственно с 3,85 до 3,0; с 5,9 до 4,9 и с 7,0 до 5,9 баллов). Индекс Лекена уменьшился с 12,3 до 9,0 балла (в контроле с 12,4 до 9,9 баллов). Доза диклофенака снизилась со 120мг до 60мг/сутки (в контроле до 86мг/сутки). У пациентов с III стадией аналогичная картина достигнута через 4-5 месяцев. Побочные эффекты не регистрировались, отказа от лечения не было.

Таким образом, включение Кондро-нова в традиционную терапию остеоартрита коленных суставов со II рентгенологической стадией позволяет уменьшить потребность в дозе и сократить сроки назначения НПВС, существенно снизить выраженность болевого синдрома в трехмесячном наблюдении. При III стадии для получения аналогичного эффекта требуется более длительная терапия.

Среди показаний к назначению Кондро-нова наряду с остеоартрозом I-III степени зарегистрированы артропатии, межпозвоночный остеохондроз, спондилез; хондромалиция надколенника, плече-лопаточный периартрит. Рекомендуемый способ применения и дозировка: принимать внутрь, не разжевывая, за 20 мин до еды по 1-2 капсуле 2-3 раза в сутки в течение 1 месяца (минимум 2 упаковки в 1-й месяц лечения) – индукция эффекта. Затем поддерживающая доза – по 1 капсуле 2 раза в день (2-3 мес.). После курса лечения эффект сохраняется до 2-х месяцев.

К сожалению, уменьшение болевых ощущений и воспалительных явлений на фоне приема хондропротективных препаратов развивается отсрочено, что заставляет обращаться к назначению нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

В последние годы особое внимание уделяется проблеме безопасного применения НПВС, поскольку даже кратковременный прием небольших доз этих препаратов может привести к развитию побочных явлений, в первую очередь, со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также нарушение функции почек и агрегации тромбоцитов.

Особое внимание уделяется гастроэнтерологическим осложнениям. Желудочные кровотечения и перфоративные язвы составляют 1-2% у больных, получающих НПВС в течение трех месяцев, и у 2-5%, леченных НПВС в течение 1 года. Широкое применение НПВС делает эту проблему актуаль-

ной для современной медицины.

Одним из существенных достижений фармакологии последних лет стало открытие двух основных изоформ циклооксигеназы (ЦОГ). В процессе изучения фармакологических свойств современных НПВС было показано, что все препараты ингибируют обе изоформы ЦОГ, но неоднозначно. Наиболее сильно подавляют активность ЦОГ-1 аспирин, индометацин, пироксикам, и они же чаще других вызывают поражение ЖКТ, а индометацин ускоряет дегенерацию суставного хряща. Поэтому очень активно обсуждается вопрос безопасного применения НПВС с акцентом на ЦОГ-2 селективные средства. Среди последних интересен нимесулид (нимулид), являющийся принципиально новым НПВС с относительно селективной ингибцией ЦОГ-2, индуцируемой при воспалении, и практически без влияния на конституциональную ЦОГ-1.

Поскольку ЦОГ-1 ответственна за образование простагландинов, необходимых для нормального гемостаза, функции почек и желудка, а ЦОГ-2 обязательно присутствует в воспалительных клетках, селективность действия нимулида на ЦОГ-2 избавляет этот препарат от большинства угрожающих побочных эффектов, присущих НПВС (в особенности риска кровотечений).

Преимущество Нимулида перед другими НПВС заключается не только в его селективности по отношению к ЦОГ-2, но и других влияниях на механизмы воспаления: ингибция свободных кислородных радикалов, способность подавлять активность различных хемотаксических факторов нейтрофилов (ИЛ-8, тромбоцит-активирующий фактор), а также их адгезию к эндотелию сосудов и миграцию через сосудистую стенку к очагу воспаления. Показано также, что Нимулид обладает антианафилактической и антигистаминовой активностью за счет ингибции иммунной секреции гистамина из базофилов и тучных клеток, что позволяет его использовать при лечении больных, склонных к развитию астматических приступов. Кроме того, в экспериментальных работах *in vitro* установлено, что нимулид угнетает синтез протеогликаназы и коллагеназы, двух ферментов-металлопротеиназ, которые вызывают деградацию протеогликанов и коллагена. Следовательно, препарат должен иметь превентивный эффект, т.к. препятствует деградации хрящевого матрикса, что дает дополнительные преимущества при лечении остеоартроза.

В настоящее время считается наиболее рациональной тактика назначения НПВС «по требованию», то есть назначать только при невозможности отказаться от их приема. В связи с этим огромный интерес и «удобство» представляет технологически новая форма нимесулида в виде лингваль-



Л.Н.ЕЛИСЕЕВА,
заведующая
кафедрой
факультетской терапии
Кубанского государственного
медицинского университета

ных таблеток «НИМУЛИД-ЛТ», разработанная в Исследовательском Центре «Панацея Биотек» в 1999 году. Полное растворение таблетки в полости рта происходит за 30-60 секунд даже при сухости слизистой, так как после попадания на язык матрикс таблетки стимулирует выделение слюны, активное вещество начинает всасываться из полости рта и поступать в кровь, минуя печень (первичное прохождение). При этом отмечено ускорение анальгезии на 25% и усиление анальгезии на 22% по сравнению с обычными таблетками. В то же время возможность кратковременного приема уменьшает вероятность повреждения слизистых желудочно-кишечного тракта.

Дополнительный интерес представляет местная форма Нимулида – трансгель. В его состав входит уникальная система микрочастиц, способствующая быстрому проникновению препарата вглубь тканей и обеспечивающая высокую биодоступность (до 70%), а поэтому и большую эффективность как при остром, так и при хроническом воспалении.

В современной медицинской литературе обращается особое внимание на усиление токсических влияний при одновременном сочетанном назначении НПВС из разных групп. В указанном аспекте наличие различных лекарственных форм одного препарата (Нимулид обычные таблетки, лингвальные формы и трансгель) позволяет у подавляющего большинства больных добиться высокой анальгетической и противовоспалительной терапии, не увеличивая риска токсичности.

Таким образом, в настоящее время наиболее рациональным подходом к медикаментозной терапии остеоартрита считается обязательная базисная терапия медленно действующими болезнью модифицирующими препаратами, известными под традиционным названием «хондропротекторы», которые при необходимости могут быть дополнены пероральным и местным применением нестероидных противовоспалительных препаратов с преимущественным действием на циклооксигеназу 2 типа. Возможность использования препаратов с разным механизмом действия, но выполненных по одним технологиям (в одной компании, в частности «Панацея Биотек»), позволяет избежать нежелательных токсических и аллергических реакций.