

Лечение остеоартроза с точки зрения безопасности фармакотерапии

А.Е. Каратеев

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Показано, что при остеоартрозе (ОА) большое значение имеет применение препаратов гиалуроновой кислоты и «пероральных хондропротекторов», которые оказывают не только симптоматическое, но и структурно-модифицирующее действие. Комбинированная терапия с использованием этих средств позволяет повысить эффективность терапии ОА и снизить угрозу развития лекарственных осложнений благодаря уменьшению потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах. Представлены данные, показывающие преимущества использования низкомолекулярного препарата гиалуроновой кислоты (Гиалган®) и препарата на основе неомыляемых соединений авокадо и сои (Пиаскледин®), а также доказательства их эффективности и безопасности.

Treating osteoarthritis in terms of the safety of pharmacotherapy

A.E. Karateyev

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

It is shown that of great importance in osteoarthritis (OA) is the use of hyaluronic acid preparations and oral chondroprotectors that produce not only symptomatic, but also structurally modifying effects. Combined therapy using these agents makes it possible to enhance the efficiency of the therapy for OA and to reduce a risk of drug-induced complications due to the decreased requirements for nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The data showing the benefits of a low molecular-weight hyaluronic acid preparation (Hyalgan®) and an agent based on the unsaponifiable compounds of avocado and soybean (Piascledine®) and evidence for their efficacy and safety are given.

Совсем недавно остеоартроз (ОА) рассматривали как «дегенеративную» патологию — неизбежный спутник старения, которая в подавляющем большинстве случаев не требует активного врачебного вмешательства. Однако ситуация меняется: население развитых стран неуклонно стареет, что приводит к существенному увеличению в популяции доли лиц пожилого и старческого возраста, а следовательно — к увеличению числа пациентов с ОА. Сегодня большинство пожилых людей сохраняют высокий социальный статус и ведут активный образ жизни. Естественно, они не желают мириться с наличием ОА, существенно снижающего качество жизни.

Изменение отношения общества к ОА определяет формирование новой, агрессивной концепции лечения этого заболевания. Она основывается на комбинированном использовании немедикаментозных методов (образовательные программы, изменение образа жизни, снижение массы тела, использование внешних корригирующих приспособлений — ортезов и т.д.), фармакотерапии, различных способов хирургического лечения и реабилитации [1–5]. Цель комплексной терапии — максимально быстро облегчить страдания, восстановить функцию пораженных суставов и замедлить прогрессирование деструкции хряща, который является важнейшей мишенью патологического процесса при ОА [2, 3].

Прогрессирование ОА тесно связано с суставным воспалением, которое часто протекает без ярких признаков синовита. Тем не менее, это классическое воспаление, при котором отмечается активация лимфогистиоцитарных клеток с локальным выбросом провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ) 1, 6, фактора некроза опухоли (ФНО), гиперэкспрессией циклооксигеназы (ЦОГ) 2, повышением синтеза провоспалительных простагландинов и выбросом тканевых протеаз (металлопротеиназы) [2, 3].

Иллюстрацией этого может служить работа С. Bonnet и соавт. [6]. Исследователи провели сопоставление морфологи-

ческой картины синовии, полученной у 45 больных с гонартрозом при тотальном эндопротезировании коленных суставов, и образцов синовиальной ткани коленных суставов, полученных при аутопсии 14 лиц аналогичного возраста и пола, не имевших при жизни диагностированного ОА. Оказалось, что лимфогистиоцитарная инфильтрация у больных с гонартрозом была в 5 раз более выраженной, чем в контроле. Самое интересное, что при ОА в синовиальной ткани отмечалось развитие неоангиогенеза, наблюдаемого при воспалительных артропатиях, в частности при ревматоидном артрите, и ассоциирующегося с хроническим суставным воспалением.

Именно персистирование субклинического синовита, сопровождающегося выбросом медиаторов воспаления и активацией металлопротеиназ, во многом определяет характерное для ОА прогрессирование хрящевой деструкции и структурные изменения гиалуронана, определяющего вязкоэластические свойства синовиальной жидкости [2, 3].

Подавление синовиального воспаления и снижение активности провоспалительных медиаторов является принципиальной задачей фармакотерапии ОА. И здесь в существенно большей степени, чем при каком-либо другом заболевании, актуален вопрос о безопасности фармакотерапии. Конечно, ОА влияет на продолжительность жизни пациентов — хроническая боль и депрессия, тяжелые функциональные нарушения и социальная дезадаптация у инвалидизированных больных оказывают негативное влияние на прогноз. Однако непосредственно жизни это заболевание не угрожает. В то же время многие лекарственные препараты, используемые при ОА, способны вызывать тяжелые, потенциально смертельные осложнения, риск которых особенно велик из-за наличия множественных коморбидных заболеваний у людей пожилого возраста.

В первую очередь это касается назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Эти препараты, являющиеся эффективным патогенетическим

средством лечения боли, связанной с тканевым повреждением и воспалением, чрезвычайно популярны и широко используются при ОА [7]. Ведь хроническая суставная боль является первым и наиболее важным симптомом заболевания, существенно снижающим качество жизни. Поэтому адекватное обезболивание становится первоочередной задачей врача, курирующего пациента с ОА.

Согласно рекомендациям EULAR и ACR препаратом первой линии для симптоматической терапии ОА является парацетамол [4, 5]. Однако не вызывает сомнения, что этот препарат даже в максимальной терапевтической дозе (4 г/сут) уступает по эффективности среднетерапевтическим дозам НПВП. Это подтверждено серией масштабных исследований — PACES-a, PACES-b, VACT, IPSO [8–10].

Даже мягкие опиоидные препараты (например, трамадол) не могут стать альтернативой НПВП. По данным серии рандомизированных клинических исследований (РКИ), их эффективность при длительном использовании у больных ОА вполне сопоставима, однако НПВП суммарно реже вызывают нежелательные эффекты [11–13].

Недавние работы продемонстрировали, что НПВП обладают хорошим терапевтическим потенциалом при боли, вызванной не только воспалением в суставе («воспалительный» характер боли), но и движением («механическая» боль). В частности, значимый эффект НПВП был показан у больных гонартрозом и коксартрозом, имеющих четкие показания для эндопротезирования [14, 15].

Эффективное купирование хронической боли путем назначения адекватной дозы НПВП у пациентов с ОА может считаться позитивным фактором, влияющим на прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются частой сопутствующей патологией в пожилом и старческом возрасте. По данным Т. Лее и соавт. [16], наблюдавших когорту из 565 454 американских ветеранов, страдающих ОА, больные, регулярно принимавшие НПВП, достоверно реже (>20%) погибали от сердечно-сосудистых катастроф, чем лица, не получавшие эти препараты.

Однако клинические достоинства НПВП во многом уменьшают серьезный риск развития класс-специфических осложнений, опасность которых в пожилом возрасте весьма велика. Клиницистам хорошо знакома проблема так называемой НПВП-гастропатии — патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) вследствие системного влияния НПВП, характеризующейся развитием эрозий, язв и опасных осложнений (ЖКТ-кровотечения и перфорации). Риск развития этих осложнений у больных, регулярно принимающих НПВП, возрастает по сравнению с таковым в популяции более чем в 4 раза (примерно 0,5–1 случай на 100 пациентов-лет). Пациенты, регулярно принимающие НПВП, погибают от подобных осложнений в 2–3 раза чаще, чем лица, не получающие НПВП и/или низкие дозы аспирина [17–21].

Тщательный учет факторов риска и адекватная профилактика — использование более безопасных селективных НПВП (с-НПВП) или комбинация неселективных НПВП (н-НПВП) с ингибиторами протонной помпы позволяют — уменьшить вероятность развития опасных ЖКТ-осложнений более чем в 2 раза, но не устраняют эту опасность полностью.

В этом плане весьма показательны данные британских исследователей, которые провели оценку частоты клинически значимых ЖКТ-осложнений на фоне приема двух с-НПВП — мелоксикама (19 111 больных, 1996–1997 гг.) и

целекоксиба (17 567 больных, 2000 г.) в реальной клинической практике. Серьезные проблемы возникли у 7,2 и 6,0% больных соответственно, причем кровотечения и перфорации язв — у 0,4 и 0,2% [22].

Возможно, более серьезной проблемой, связанной с использованием НПВП, является опасность развития класс-специфических осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы: дестабилизация артериальной гипертензии (АГ), прогрессирование сердечной недостаточности (СН) и повышение риска сердечно-сосудистых катастроф [23].

Материалы РКИ и данные метаанализов свидетельствуют о том, что прием как н-НПВП, так и с-НПВП может приводить к повышению АД [24]. А.Г. Johnson и соавт. [25], обобщив результаты 50 исследований, показали, что прием НПВП приводит к увеличению АД в среднем на 5 мм рт. ст. Этот эффект оказался более выражен у пациентов, получавших антигипертензивную терапию, чем у лиц с исходно нормальным АД. Результаты РКИ свидетельствуют, что индометацин, пироксикам и напроксен в средних дозах и ибупрофен (в высокой дозе) способны снижать эффективность β -блокаторов, диуретиков, ингибиторов АПФ и в меньшей степени антагонистов кальция [26–28]. К сожалению, применение с-НПВП не решает эту проблему. Так, по данным метаанализа Т.-Д. Аи и соавт. [29], при использовании с-НПВП («коксибы») отмечается такое же увеличение систолического и диастолического АД, как и при лечении н-НПВП.

В настоящее время не вызывает сомнения, что применение НПВП может ассоциироваться с повышением риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Как показали результаты проспективных исследований, абсолютная частота серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы превышает аналогичные показатели опасной лекарственной патологии ЖКТ. Это подтверждают и данные наиболее крупного на сегодняшний день исследования безопасности НПВП — MEDAL. В ходе MEDAL 34 701 больной ОА или ревматоидным артритом (РА) в течение 18 мес принимал с-НПВП (эторикоксиб 60 и 90 мг) или диклофенак 150 мг/сут. Оказалось, что суммарная частота серьезных осложнений со стороны ЖКТ (язвы, кровотечения, перфорации) составила 1,0% на фоне приема эторикоксиба и 1,4% в контрольной группе. В то же время сердечно-сосудистые осложнения были отмечены у 1,9 и 1,9%, а цереброваскулярные — у 0,53 и 0,48% соответственно [30].

Проблема сердечно-сосудистых осложнений для пожилых больных ОА особенно важна, поскольку большинство из них имеют сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Так, по данным Р. Wang и соавт. [31], в США из 15 000 больных ОА 65 лет и старше 80% страдали АГ, 31,3% — сахарным диабетом, 38% — СН, 16,9% — ИБС, а 17,3% — цереброваскулярной патологией.

Эффективным методом симптоматического лечения ОА коленных и тазобедренных суставов является внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК). Внутрисуставные инъекции весьма популярны среди врачей и пациентов, поскольку быстро купируют боль и подавляют локальное воспаление. Тем не менее, локальное введение ГК обеспечивает лишь кратковременное улучшение, не влияя на течение заболевания [1–3]. Так, по результатам метаанализа 28 РКИ, в которых лечебное действие внутрисуставных инъекций ГК сравнивали с таковым плацебо (введение физиологического раствора, пункция с извлечением синовиального

экссудата), инъекций гиалуроновой кислоты, промывания полости сустава и других стероидных препаратов, эффект после однократного введения ГК сохраняется не более 4 нед [32]. По мнению ведущих экспертов, повторные инъекции ГК небезопасны и даже вредны, поскольку могут вызывать повреждение связочного аппарата сустава, окостенение околосуставной кости и даже асептический некроз участков субхондральной кости. Поэтому допустимо проведение не более 2–3 инъекций в один сустав в течение года [1–3].

Гораздо большее клиническое значение имеет применение препаратов гиалуроновой кислоты. По современным представлениям, их действие не ограничивается только замещением утраченной функции синовиальной среды пораженного сустава («протез синовиальной жидкости»). Это важный, но временный эффект. Большое значение имеет биологический эффект препаратов гиалуроновой кислоты, определяющийся взаимодействием с синовиальной средой сустава и благоприятным вмешательством в ее метаболизм, следствием чего являются повышение синтеза эндогенных протеогликанов и замедление прогрессирования хрящевой деструкции. Поэтому курсовое введение этих препаратов обеспечивает длительный симптоматический эффект, существенное улучшение функции сустава и значительное уменьшение потребности в анальгетиках [3, 33–35].

Данное положение подтверждает метаанализ 77 РКИ, в которых 17 различных препаратов гиалуроновой кислоты сравнивали с плацебо (введение физиологического раствора или пункция сустава), приемом НПВП, внутрисуставным введением ГК, физиотерапией и др. Согласно полученным данным после курсового лечения боль уменьшалась на 28–54%, а функция суставов улучшалась на 9–32%. При этом клинический эффект препаратов гиалуроновой кислоты был столь же выраженным, но достоверно более длительным по сравнению с внутрисуставными инъекциями ГК. Авторы метаанализа делают важный вывод: симптоматический эффект курсового введения гиалуроновой кислоты сопоставим с таковым длительного применения стандартных доз НПВП [36].

В этом плане блестящим примером является работа R. Altman и R. Moskowitz [37]. В ходе РКИ 495 больных гонартрозом получили курс из 5 инъекций препарата гиалуроновой кислоты (Гиалган®) или в течение 6 мес непрерывно принимали напроксен 1000 мг/сут или плацебо. План исследования допускал прием парацетамола в режиме «по требованию» в качестве дополнительного обезболивающего средства. Через 26 нед хороший клинический эффект (отсутствие боли или слабая боль) наблюдался у 47,6% больных, прошедших курс лечения Гиалганом®, у 36,9 и 33,1% получавших напроксен и плацебо соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо). Таким образом, курсовое использование гиалуроновой кислоты было недостоверно эффективнее непрерывного приема НПВП (рис. 1).

Внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты, представляющей собой вязкую и плотную субстанцию, может выполнять лишь хорошо обученный и опытный специалист. Неправильное околосуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты не дает клинического эффекта, а в редких случаях может вызвать развитие побочных явлений (болезненный инфильтрат).

Этого недостатка лишены препараты гиалуроновой кислоты с низкой молекулярной массой, в частности Гиалган®. Многолетний опыт клинического использования показал

не только высокий терапевтический потенциал, но и превосходную переносимость препарата. Так, по данным постмаркетинговых исследований (1987–2007 гг.), на приблизительно 5 млн больных, получивших курсовое лечение Гиалганом®, пришлось лишь 795 (0,02%), у которых развились побочные эффекты. При этом большинство подобных эпизодов было связано с кратковременными постинъекционными осложнениями (боль в месте введения, локальный отек и др.), не представляющими угрозы для здоровья.

Помимо симптоматического эффекта, Гиалгану® свойственно четкое структурно-модифицирующее действие, подтвержденное серией контролируемых исследований. Так, R. Jubb и соавт. [38] у 319 пациентов с гонартрозом сравнивали влияние курсового введения этого препарата (3 инъекции в 1 сустав в течение 3 нед через 4 мес) и плацебо на динамику сужения суставной щели. Через год наблюдения отмечалось существенное замедление рентгенологического прогрессирования ОА у больных, получавших курсовое лечение гиалуроновой кислотой (рис. 2).

Большой интерес представляет сравнение эффективности 5 внутрисуставных последовательных инъекций Гиалгана® и ГК (триамцинолон), проведенное A. Jonsen и соавт. [39] у 63 больных гонартрозом. Оба препарата обеспечили существенное уменьшение боли и улучшение функции суставов. Однако если через 4 нед наблюдения этот эффект был одинаковым, то через 6 мес он был существенно выше у получавших Гиалган® (рис. 3).

Дополнительным и весьма существенным подтверждением структурно-модифицирующего действия Гиалгана® стала работа I. Pasquali Ronchetti и соавт. [40]. Авторы провели оценку влияния серии из 5 еженедельных внутрисуставных инъекций Гиалгана® и 3 инъекций метилпреднизолона на состояние синовиальной оболочки у 99 больных с первичным и вторичным гонартрозом. Гистологический анализ биопсийного материала, полученного при артроскопии через 6 мес после завершения курсового лечения, подтвердил преимущество препарата гиалуроновой кислоты. И хотя оба метода терапии снизили выраженность локального воспаления, лишь Гиалган® обеспечил значимое уменьшение дезорганизации синовиоцитов и подавление неоангиогенеза.

Поэтому важное место в лечении ОА занимают так называемые пероральные хондропротекторы (замедляющие симптоматические средства) [1–3], к которым относятся неомыляющиеся соединения авокадо и сои (НСАС), хондроитин, глюкозамин и диациреин. С одной стороны, они оказывают хорошее симптоматическое действие, а с другой – замедляют прогрессирование суставной деструкции и при этом обладают хорошей переносимостью.

Основной эффект препаратов этого класса, по современным представлениям, связан с подавлением локального воспаления и снижением активности биологически активных веществ, участвующих в процессах деструкции суставного хряща («биологическое действие») [2, 41, 42]. Существовавшая ранее метаболическая концепция действия «пероральных хондропротекторов» (относившаяся к глюкозамину и хондроитину), согласно которой данные лекарства представляют собой пластический материал для восстановления и поддержания структуры поврежденного хряща, в настоящее время отвергнута. Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* показывают низкую биодоступность этих препаратов, которая не позволяет достичь в полости сустава концентрации действующе-

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

го вещества, достаточной для развития клинически выраженного метаболического влияния [43, 44].

Ярким представителем пероральных хондропротекторов, оказывающих биологическое действие (медленно развивающийся противовоспалительный эффект), является хорошо известное российским ревматологам и терапевтам НСАС (Пиаскледин®). Симптоматический анальгетический и хондропротективный эффект препарата связан со снижением синтеза провоспалительных ИЛ 1 и 6, подавлением активности агрессивных ферментов коллагеназы и стромелизина через усиление синтеза ингибитора активатора плазминогена PAI 1, а также стимуляция репаративных процессов в хондроцитах путем усиления синтеза фактора роста (TGFβ₁) [41, 42].

Симптоматический эффект Пиаскледина® продемонстрирован в 3 хорошо организованных РКИ, полностью соответствующих канонам доказательной медицины. Первым было исследование F. Blotman и соавт. [45]. В ходе этого 3-месячного РКИ 164 больных с клинически выраженным коксартрозом и гонартрозом, испытывающих умеренные или сильные суставные боли, получали НСАС (300 мг/сут) или плацебо. В качестве дополнительного анальгетика использовали парацетамол (в режиме «по требованию»). Основным критерием оценки являлась потребность в НПВП: на фоне приема НСАС она оказалась достоверно меньше — 43,4 и 69,7% ($p < 0,001$). Кроме того, в основной группе отмечалось достоверно большее улучшение функционального индекса Лекена: в среднем -2,3 и -1,0 балла ($p < 0,001$).

Через год были опубликованы данные близкого по плану исследования E. Maheu и соавт. [46], в котором в аналогичной исследуемой группе оценивали эффективность Пиаскледина® в течение 6 мес. По всем основным показателям препарат превосходил плацебо. Так, средняя выраженность боли и нарушений функции (по ВАШ, мм) составила к концу периода наблюдения 35,3 и 45,7 ($p < 0,05$) и 33,9 и 47,1 ($p < 0,05$) соответственно. Существенно больше пациентов, получавших Пиаскледин® (53%), оценили эффективность терапии как «хорошую» или «очень хорошую» по сравнению с 30% получавших плацебо. Особый интерес представляет проведенная в этом исследовании оценка потребности в НПВП через 2 мес после прекращения приема Пиаскледина® и плацебо — она составила 40,5 и 56,4% ($p < 0,05$). По мнению авторов, сохранение симптоматического эффекта после прекращения

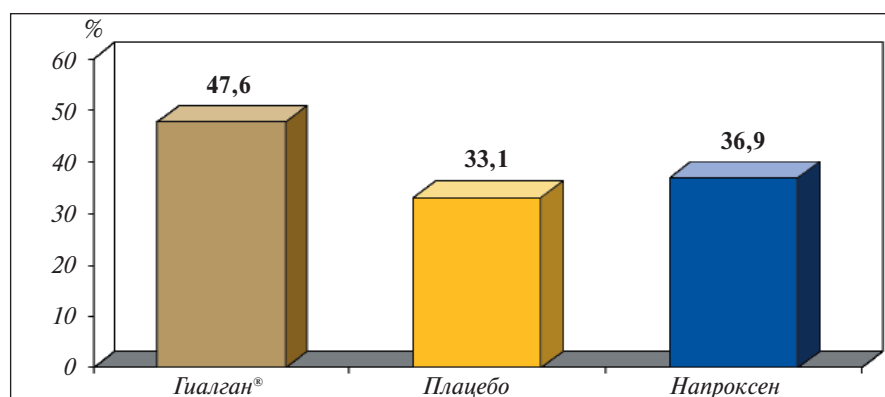


Рис. 1. Доля больных, у которых отсутствовала боль или отмечалась слабая боль в коленных суставах через 6 мес после курсового применения Гиалгана® по сравнению с непрерывным приемом напроксена 1000 мг или плацебо ($n=495$) [37]

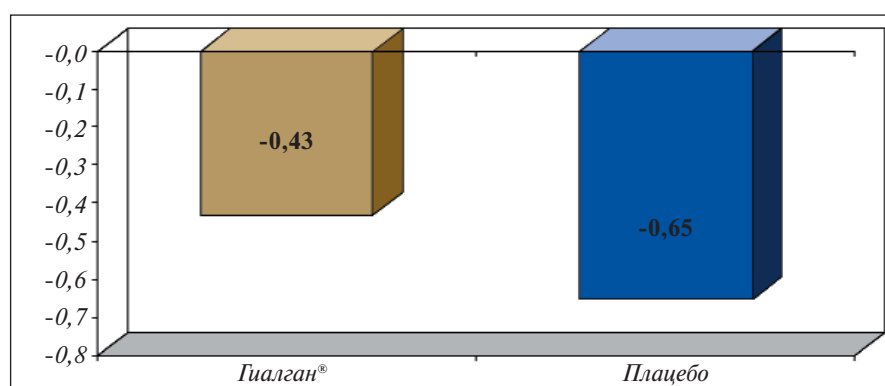


Рис. 2. Динамика сужения суставной щели (в мм) при гонартрозе после курсового применения Гиалгана® по сравнению с плацебо ($n=319$, срок наблюдения — 12 мес) [38]

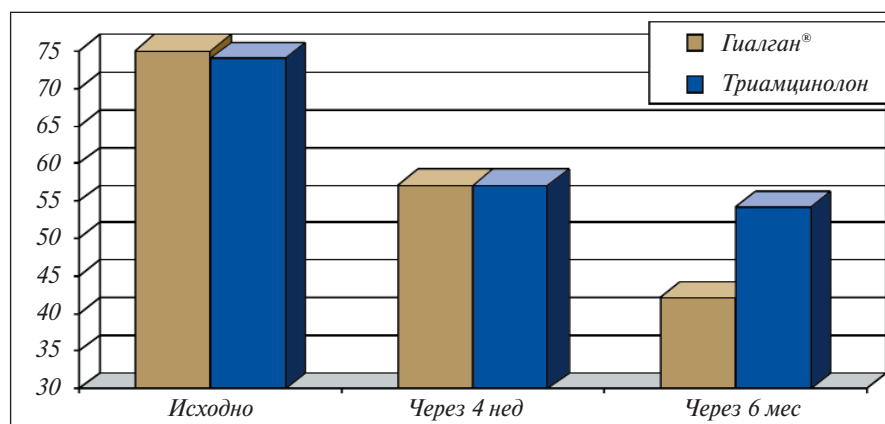


Рис. 3. Динамика боли (по ВАШ, мм) после курсового внутрисуставного введения Гиалгана® и триамцинолона у больных гонартрозом ($n=63$) [39]

приема Пиаскледина® свидетельствовало о развитии структурно-модифицирующего действия.

Вероятно, наиболее важным в этом плане следует считать исследование T. Appelboom и соавт. [47]. Исследуемую группу составили 260 больных с гонартрозом, испытывающих выраженные боли (более 30 мм по ВАШ) и нуждающихся в постоянном приеме НПВП. На тяжесть суставной патологии указывает то, что пациенты были вынуждены исходно принимать НПВП в средней дозе более 130 мг в эквиваленте

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

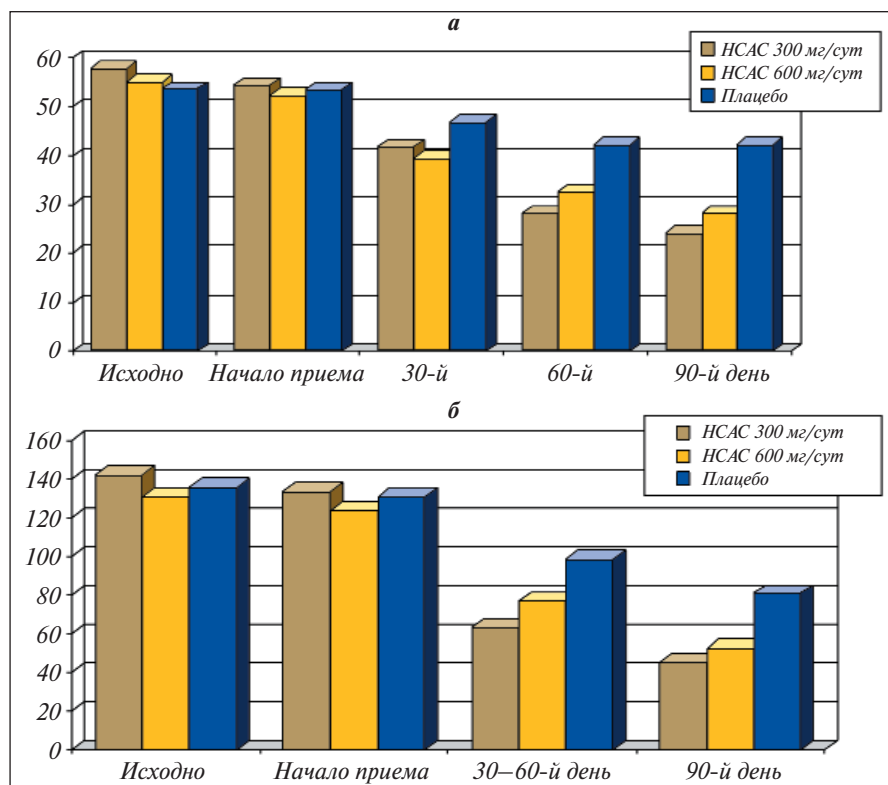


Рис. 4. Симптоматический эффект HCAC (Пиаскледин®) при гонартрозе ($n=260$) по данным [47]: а — уменьшение выраженности боли (по ВАШ, мм); б — снижение потребности в НПВП (доза в эквиваленте диклофенака, мг/сут)

диклофенака (максимально допустимая суточная доза этого препарата в Европе — 150 мг). В течение 3 мес больные получали Пиаскледин® по 300 или 600 мг/сут или плацебо, не прекращая прием НПВП и дополнительных анальгетиков. Полученные результаты вполне оправдали ожидания исследователей: уже со 2-го месяца наблюдения в обеих лечебных группах наблюдался отчетливый симптоматический эффект — достоверное уменьшение выраженности боли и существенное снижение средней суточной дозы НПВП (рис. 4, а, б).

Обе дозировки HCAC превосходно переносились. Общее число нежелательных явлений составило в 3 группах: 32,1; 27,9 и 26,1% (различия недостоверны).

Последней из работ, посвященных оценке эффективности HCAC, стало классическое исследование M. Lequesne и соавт. [48], продемонстрировавшее структурно-модифицирующий эффект этого препарата при коксартрозе. 163 больных с клинически и рентгенологически выраженным ОА тазобедренных суставов в течение 2 лет получали Пиаскледин® в дозе 300

мг/сут или плацебо. Структурно-модифицирующее действие оценивали по динамике ширины суставной щели тазобедренных суставов. На рентгеновских снимках оценку проводили слепым методом 2 независимых эксперта. Оказалось, что у пациентов с исходным значительным сужением суставной щели (менее 2,45 мм) прием Пиаскледина® существенно замедлил процесс деструкции хряща. Так, уменьшение ширины суставной щели в этой группе составило в среднем 0,24 мм, в то время как у получавших плацебо — 0,47 мм ($p<0,05$).

Эффективность Пиаскледина® подтверждена соответствующим метаанализом [49] и признана ведущими экспертами-ревматологами. Это HCAC заняло достойное место среди препаратов, включенных в последние рекомендации Ассоциации европейских ревматологов (EULAR) для фармакотерапии гонартроза и коксартроза [4, 5] и является одним из наиболее популярных средств, используемых в европейских странах для лечения ОА крупных суставов.

Отметим еще одно важное достоинство HCAC. Хорошо известно, что многие больные ОА избегают приема синтетических препаратов, опасаясь лекарственных осложнений. Пиаскледин® в этом смысле является настоящей находкой, поскольку относится к средствам растительного происхождения и реализуется в аптечной сети без рецепта, хотя по сути является эффективным лекарственным препаратом с хорошо доказанным терапевтическим потенциалом [50].

Таким образом, HCAC (Пиаскледин®) — действенное и удобное (1 капсула в течение суток) средство для лечения ОА крупных суставов. Несомненный симптоматический эффект, развивающийся ко 2–3-му месяцу лечения, и структурно-модифицирующее действие сочетаются у этого препарата с превосходной переносимостью. Это позволяет использовать Пиаскледин® даже у лиц с комбинацией серьезных кардиоваскулярных и гастроинтестинальных факторов риска, что нередко встречается у больных ОА. Длительное применение Пиаскледина® дает возможность снизить потребность в небезопасных для пожилых пациентов симптоматических средствах, прежде всего НПВП, и улучшить жизненный прогноз при ОА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. В.А. Насонова, В.А. Насоновой М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008.
2. Brend K. Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis. Professional Communications, Inc 2000
3. Лучихина Л.В. Артроз. Ранняя диагностика и патогенетическая терапия. М.: Медицинская энциклопедия, 2001;167 с.
4. 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 (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2005;64(4):655–66.
5. Jordan K., Arden N., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003;62(12):1145–55.
6. Bonnet C. et al. Osteochondral angiogenesis and synovial inflammation are features of osteoarthritis and may contribute to the severity of cartilage changes. Rheumatology 2005;46:4.
7. Denoel L. et al. First line treatment of knee osteoarthritis in outpatients in France: adherence to the EULAR 2000 recommendations and factors influencing adherence. Ann Rheum Dis 2005;64:70–4.
8. Schnitzer T., Weaver A., Polis A. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in

- patients with osteoarthritis of the knee. A combined analysis of the VACT studies. *J Rheumatol* 2005;32:1093–105.
9. Pincus T., Koch G., Lei H. et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:931–9.
 10. Boureau F., Schneid H., Zeghari N. et al. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1028–35.
 11. Parr D., Darekar B., Fletcher A. et al. Joint pain and quality of life: results of a randomized trial. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27:235–42.
 12. Pavelka K., Peliskova Z., Stehlikova H. et al. Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol. *Clin Drug Investig* 1998;16(6): 421–9.
 13. Beaulieu A., Peloso P., Haraoui B. et al. Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Pain Res Manag* 2008;13(2):103–10.
 14. Alvarez-Soria M.A., Largo R., Santillana J. et al. Long term NSAID treatment inhibits COX-2 synthesis in the knee synovial membrane of patients with osteoarthritis: differential proinflammatory cytokine profile between celecoxib and aceclofenac. *Ann Rheum Dis* 2006;65(8):998–1005.
 15. Emery P., Koncz T., Pan S. et al. Analgesic effectiveness of celecoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis of the hip requiring joint replacement surgery: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, double-dummy, noninferiority study. *Clin Ther* 2008;30(1):70–83.
 16. Lee T., Bartle B., Weiss K. Impact of NSAIDs on mortality and the effect of preexisting coronary artery disease in US veterans. *Am J Med* 2007;120(1):98.
 17. Fries J., Kristen N., Bennet M. et al. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2433–40.
 18. Singh G. Recent consideration in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998;105:31–8.
 19. Lipworth L., Friis S., Blot W.J. et al. A population-based cohort study of mortality among users of ibuprofen in Denmark. *Am J Ther* 2004;11:156–163.
 20. Сороккая В.Н., Каратеев А.Е. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями. *Науч-практич ревматол* 2005;4:34–8.
 21. Lain L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs—nice or necessary? *Rew Gastroenterol Dis* 2004;4:33–41.
 22. Layton D., Hughes K., Harris S. et al. Comparison of the incidence rates of selected gastrointestinal events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(11):1332–41.
 23. Laine L., White W., Rostom A. et al. COX-2 Selective Inhibitors in the Treatment of Osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2008 Jan 3 [Epub ahead of print].
 24. Pope J., Anderson J.J., Felson D.T. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153:477–84.
 25. Johnson A.G., Nguyen T.V., Day R.O. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121:289–300.
 26. Polonia J., Boaventura I., Gama G. et al. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on renal function and 24h ambulatory blood pressure-reducing effects of enalapril and nifedipine gastrointestinal therapeutic system in hypertensive patients. *J Hypertens* 1995;13(8):925–31.
 27. Morgan T., Anderson A., Bertram D. et al. Effect of indomethacin on blood pressure in elderly people with essential hypertension well controlled on amlodipine or enalapril. *Am J Hypertens* 2000;13(11):1161–7.
 28. Sowers J., White W., Pitt B. et al. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;Jan 24;165(2):161–8.
 29. Aw T.-J., Haas S., Liew D. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005;165: 490–6.
 30. Cannon C., Curtis S., FitzGerald G. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;18;368(9549):1771–81.
 31. Wang P. et al. Hypertension 2005;46:273.
 32. Bellamy N., Campbell J., Robinson V. et al. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;Apr 19;(2):CD005328.
 33. Lajeunesse D., Delalandre A., Martel-Pelletier J. et al. Hyaluronic acid reverses the abnormal synthetic activity of human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts. *Bone* 2003;33:703–10.
 34. Moreland L. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther* 2003;5:54–67.
 35. Arrich J., Piribauer F., Mad P. et al. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005;172 (8).
 36. Bellamy N., Campbell J., Robinson V. et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;Apr 19;(2):CD005321.
 37. Altman R., Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. *Hyalgan Study Group. J Rheumatol* 1998;25(11):2203–12.
 38. Jubb R., Piva S., Beinart L. et al. A one-year, randomised, placebo (saline) controlled clinical trial of 500–730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) on the radiological change in osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pract.* 2003;57(6):467–74.
 39. Jones A., Patrick M., Doherty S., Doherty M. Intra-articular hyaluronic acid compared to intra-articular triamcinolone hexacetonide in inflammatory knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1995;3(4):269–73.
 40. Pasquali Ronchetti I., Guerra D., Taparelli F. et al. Morphological analysis of knee synovial membrane biopsies from a randomized controlled clinical study comparing the effects of sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate (Depomedrol) in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(2): 158–69.
 41. Henrotin Y., Deberg M., Crielard J. et al. Avocado/soybean unsaponifiables prevent the inhibitory effect of osteoarthritic subchondral osteoblasts on aggrecan and type II collagen synthesis by chondrocytes. *J Rheumatol* 2006;33(8):1668–78.
 42. Henrotin Y., Sanchez C., Deberg M. et al. Avocado/soybean unsaponifiables increase aggrecan synthesis and reduce catabolic and proinflammatory mediator production by human osteoarthritic chondrocytes. *J Rheumatol* 2003;30(8):1825–34.
 43. Mazieres B., Hucher M., Zaim M. et al. Effect of chondroitin sulphate in symptomatic knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:639–45.
 44. Beggee B. et al. Low levels of human serum glucosamine after ingestion of glucosamine sulfate relative to capability for peripheral effectiveness. *Ann Rheum Dis* 2006;65:222–6.
 45. Blotman F., Maheu E., Wulwik A. et al. Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rev Rhum Engl Ed* 1997;64(12):825–34.
 46. Maheu E., Mazières B., Valat J. et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month follow up demonstrating a persistent effect. *Arthritis Rheum* 1998;41(1):81–91.
 47. Appelboom T., Schuermans J., Verbruggen G. et al. Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double blind, prospective, placebo-controlled study. *Scand J Rheumatol* 2001;30(4):242–7.
 48. Lequesne M., Maheu E., Cadet C. et al. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 2002;47(1):50–8.
 49. Christensen R., Bartels E., Astrup A. et al. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16(4):399–408.
 50. Walker-Bone K. 'Natural remedies' in the treatment of osteoarthritis. *Drugs Aging* 2003;20(7):517–26.