

Лечение больных остеоартрозом различной локализации: место медленнодействующих препаратов

Чичасова Н.В.¹, Имаметдинова Г.Р.²

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

¹119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Основная цель лечения остеоартроза (ОА) — рациональная обезболивающая и противовоспалительная терапия, замедление прогрессирования болезни и сохранение качества жизни пациентов.

Проведение анальгетической терапии у лиц пожилого возраста сдерживается наличием сопутствующей патологии, в первую очередь сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. Группой экспертов создан алгоритм ведения больных ОА, в котором четко прослеживается осторожный подход к применению нестероидных противовоспалительных препаратов, подтверждается эффективность медленнодействующих средств (хондроитина сульфата — ХС и глюкозамина), внутрисуставного введения гиалуроната. Эксперты заключили, что в качестве базисной терапии ОА более безопасным и действенным является использование SYSADOA (симптоматических препаратов замедленного действия для лечения ОА), при необходимости в комбинации с короткими курсами парацетамола. В рекомендациях EULAR 2003 г. ХС и глюкозамин были выделены как препараты с хондропротективным эффектом.

Согласно результатам многочисленных исследований, ХС и глюкозамин оказывают умеренное или значительное действие на болевой синдром и функциональную подвижность суставов при ОА, являются безопасными и характеризуются минимумом побочных эффектов. В качественных многолетних рандомизированных контролируемых исследованиях продемонстрирована способность ХС и глюкозамина замедлять прогрессирование сужения суставной щели при ОА. Показано также, что использование комбинации глюкозамина и ХС позволяет предотвратить потерю хряща.

Ключевые слова: остеоартроз; алгоритм лечения; медленнодействующие препараты; глюкозамин; хондроитина сульфат.

Контакты: Наталия Владимировна Чичасова; kafedraRheum@yandex.ru

Для ссылки: Чичасова НВ, Имаметдинова ГР. Лечение больных остеоартрозом различной локализации: место медленнодействующих препаратов. Современная ревматология. 2015;9(2):66–74.

Treatment in patients with osteoarthritis at different sites: Place of slow-acting drugs

Chichasova N.V.¹, Imametdinova G.R.²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119048;

²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

The main goal of osteoarthritis (OA) treatment is to perform rational analgesic and anti-inflammatory therapy, to slow down the progression of the disease, and to preserve quality of life in patients.

The performance of analgesic therapy in the elderly is impeded by the presence of a concomitant disease, primarily that of the cardiovascular system and gastrointestinal tract. A group of experts has elaborated the algorithm for managing OA patients, which tracks a careful approach to using nonsteroidal anti-inflammatory drugs and confirms the efficacy of slow-acting agents (chondroitin sulfate (CS) and glucosamine) and intraarticular hyaluronate. The experts have concluded that the use of symptomatic slow-acting drugs for the treatment of OA (SYSADOA), if need be, in combination with short-term paracetamol cycles as basic therapy for this condition is safer and more effective. The 2003 EULAR guidelines identify CS and glucosamine as chondroprotectors.

Many studies have shown that CS and glucosamine have a moderate or significant effect on joint pain syndrome and functional mobility in OA; they are safe and characterized by minimal side effects. Long-term qualitative randomized controlled trials have demonstrated that CS and glucosamine are able to slow down the progression of joint space narrowing in OA. It is also shown that the use of a combination of glucosamine and CS allows cartilage loss to be prevented.

Key words: osteoarthritis; treatment algorithm; slow-acting drugs; glucosamine; chondroitin sulfate.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova; kafedraRheum@yandex.ru

For reference: Chichasova NV, Imametdinova GR. Treatment in patients with osteoarthritis at different sites: Place of slow-acting drugs. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2015;9(2):66–74.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-2-66-74>

Остеоартроз (ОА) — наиболее частое поражение суставов, сопровождающееся нарушением функции [1, 2]. Клинические симптомы ОА наблюдаются более чем у 10–20% населения мира. Наиболее частая локализация ОА — коленные суставы, распространенность симптоматического гонартроза в общей популяции составляет 24% [3]. По влиянию на состояние здоровья среди всех заболеваний ОА занимает 4-е место у женщин и 8-е у мужчин. Риск утраты трудоспособности у больных гонартрозом сравним с таковым у больных пожилого возраста, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, и выше, чем при других заболеваниях у этих пациентов. Проблема ОА актуальна и для нашей страны. Так, по данным недавнего эпидемиологического исследования, проведенного в 12 регионах Российской Федерации в рамках межрегиональной программы «Социальные и экономические последствия ревматических заболеваний» (обследовано 76 136 человек), распространенность ОА составила 13,3% [4].

Ежегодная частота артропластических операций у пациентов старше 65 лет в Европе составляет в среднем 0,5–0,7 на 1 тыс. населения, что указывает на высокую инвалидизацию больных ОА коленных суставов [5]. Сложности ведения больных ОА связаны в первую очередь с наиболее частым развитием заболевания у лиц пожилого возраста, причем частота симптоматического ОА нарастает с каждым годом жизни. В крупном длительном популяционном исследовании, включавшем 5500 пациентов 65 лет и старше с ОА тазобедренных или коленных суставов, показано, что к началу наблюдения предъявляли жалобы на боль 40,7% пациентов, а через 1 год — уже 82,1% [2].

Основная цель лечения больных ОА — рациональная обезболивающая и противовоспалительная терапия, замедление прогрессирования болезни и сохранение качества жизни пациентов. Согласно современной классификации, препараты для лечения ОА [6] подразделяют на следующие группы:

1) симптоматические средства быстрого действия (нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, ацетаминофен, опиоидные анальгетики, глюкокортикоиды — ГК и др.), которые оказывают влияние на клинические симптомы заболевания (боль, воспаление и др.);

2) модифицирующие средства замедленного действия (глюкозамин, хондроитин, диасереин, гиалуроновая кислота, неомыляемые соединения авокадо и сои — *SYSADOA**), эффект которых проявляется более медленно по сравнению с симптоматическими средствами быстрого действия и продолжается после окончания их применения. Эти препараты оказывают хондромодифицирующее действие, предупреждая дегенерацию суставного хряща.

Боль при ОА — независимый предиктор прогрессирования болезни. Но проведение анальгетической терапии у лиц пожилого возраста ограничивается наличием сопутствующей патологии, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [7, 8]. НПВП следует назначать с осторожностью больным, имеющим повышенный риск развития осложнений. Их применяют короткими курсами, хотя и это не предотвращает развития осложнений со

стороны ЖКТ [9] и не всегда обеспечивает стабильное обезболивание. С учетом «хондронегативного» действия большинства неселективных НПВП (н-НПВП) на метаболизм суставного хряща [10, 11] предпочтительнее использовать селективные НПВП (с-НПВП), что не всегда возможно при высоком риске сердечно-сосудистых осложнений. Назначение ацетаминофена (парацетамол) ограничено у пациентов пожилого возраста, нередко имеющих заболевания печени.

В последние годы разработано много рекомендаций по ведению больных ОА: такие рекомендации предложены Европейской антиревматической лигой (EULAR) [6], Американской коллегией ревматологов (ACR) [12], Международным научным обществом по изучению остеoarтроза (OARSI) [13–16]. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеoarтроза (ESCEO) провело анализ предложений различных экспертных групп для создания консенсуса по ведению больных ОА [17]. Необходимость создания консенсуса связана с разными подходами к лечению ОА на разных континентах. Не всегда, подчас преднамеренно, рекомендовались способы лечения (в частности, медленнодействующими препаратами), подтвержденные клиническими исследованиями и данными метаанализов. Например, в рекомендациях ACR применение хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС) является условно рекомендуемым, а внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты не рекомендуется. ESCEO собрал 13 экспертов: 11 ревматологов (8 из Европы, 2 из США и 1 из Канады), 1 эпидемиолог, 1 клинический научный работник, которые специализируются на проведении, анализе и интерпретации клинических исследований при ОА. Таким образом, был создан алгоритм ведения больных ОА (рис. 1), в котором четко прослеживается осторожный подход к применению НПВП, подтверждается эффективность медленнодействующих средств (ХС и глюкозамина), внутрисуставного введения гиалуроната. При этом эксперты считают, что медленнодействующие препараты (хондропротекторы) следует назначать уже на первых этапах лечения ОА, а НПВП — в случае недостаточного симптом-модифицирующего действия ХС и глюкозамина. Предлагая начинать обезболивание с назначения парацетамола, авторы основываются на данных о его безопасности, хотя последний метаанализ [18] показал, что подавляющее большинство рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) оценки роли парацетамола при хронической боли продолжались не более 6 мес, а достоверный эффект зарегистрирован в 6-месячном исследовании только в отношении функции, но не боли [19]. Данные этого метаанализа согласуются с рекомендациями OARSI, в которых отмечен незначительный обезболивающий эффект парацетамола [15]. Кроме того, использование парацетамола увеличивает риск ЖКТ-осложнений и достоверного повышения уровня аминотрансфераз [13].

Эксперты заключили, что в качестве базисной терапии ОА более безопасным и действенным является использование *SYSADOA*, при необходимости в комбинации с короткими курсами парацетамола. В рекомендациях EULAR 2003 г. ХС и глюкозамин были выделены как препараты с хондропротективным действием [6]. В заключительном перечне 10 рекомендаций специальной комиссии EULAR по лечению ОА коленных суставов, основан-

**SYSADOA* — симптоматические препараты замедленного действия для лечения ОА.

ОБЗОРЫ

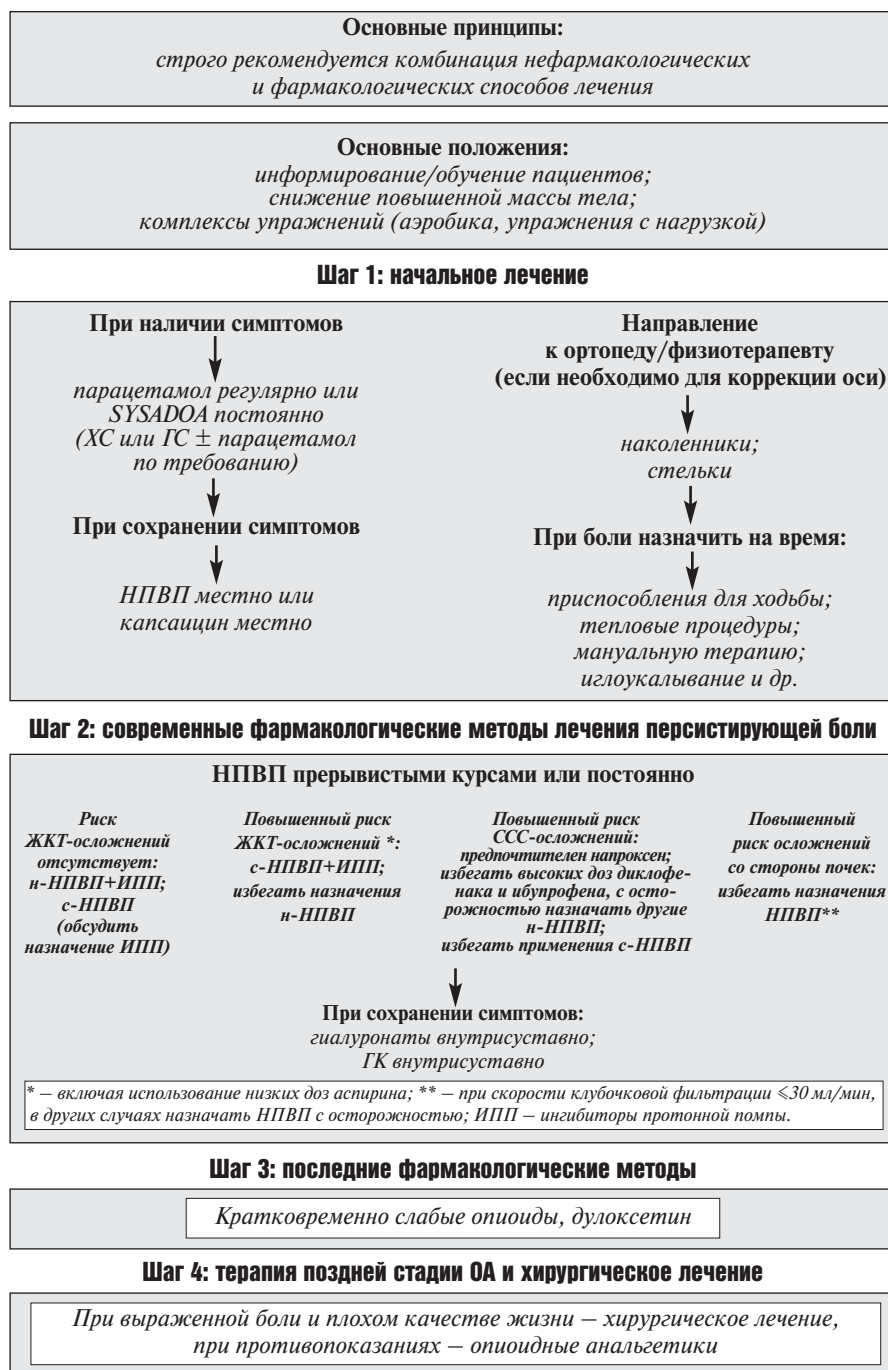


Рис. 1. Алгоритм ведения больных ОА ESCO-2014

ном на данных доказательной медицины и мнении экспертов, указывается на необходимость включения в комплексную терапию у таких пациентов SYSADOA, обладающих способностью модифицировать структуру хряща [6]. Согласно результатам многочисленных исследований, ХС и глюкозамин оказывают умеренное или значительное действие на болевой синдром и функциональную подвижность суставов при ОА по сравнению с плацебо (ПЛ); данные препараты являются безопасными и характеризуются минимумом побочных эффектов [20–22]. Качественные многолетние РКИ продемонстрировали, помимо симптоматического действия, способность ХС и ГС замедлять

прогрессирование сужения суставной щели при ОА [23–27].

Результаты исследований были обобщены в обзорах и метаанализах [23, 28–31]. В метаанализе F. Richy и соавт. [31] показано, что глюкозамин обладает структурно-модифицирующим (при 3-летнем приеме замедляет дегенеративный процесс в суставном хряще) и симптоматическим действием, ХС — симптоматическим (оказывает положительное влияние на индекс Лекена, показатели визуальной аналоговой шкалы — ВАШ). При этом безопасность терапии как глюкозамин, так и ХС была превосходной.

Механизм действия ХС и глюкозамина не полностью идентичен. Глюкозамин, образующийся в организме в виде глюкозамина-6-фосфата (ГК6-Ф), является фундаментальным строительным блоком, необходимым для биосинтеза таких соединений, как гликолипиды, гликопротеины, гликозаминогликаны, гиалуронат и протеогликаны. ХС — относится к важному классу гликозаминогликанов, необходимых для формирования протеогликанов суставного хряща [32]. И глюкозамин, и ХС способны повышать синтез протеогликанов и коллагена, уменьшать активность лейкоцитарной эластазы, коллагеназы и агрекиназы, подавлять стимулированный интерлейкином 1 (ИЛ1) синтез простагландинов фибробластами [33–37]. В то же время имеются некоторые принципиальные различия, касающиеся в первую очередь воздействия на субхондральную кость и синовиальную оболочку. Считается, что способность нормализовать костный обмен свойственна ХС, как и возможность мобилизации фибрина, липидов и депозитов холестерина в синовию и субхондральных кровеносных сосудах, а также уменьшения апоптоза хондроцитов [36]. Это послужило предпосылкой для создания комбинированных препаратов с целью потенцирования

взаимодополняющего влияния ХС и глюкозамина, а также реализации всего спектра их действия. По экспериментальным данным [38], совместное применение ХС и глюкозамина гидрохлорида (ГХ) увеличивало продукцию гликозаминогликанов хондроцитами на 96,6% по сравнению с 32% при монотерапии. Использование в комбинированных препаратах вместо ГС другой субстанции — ГХ — связано с его более высокой стабильностью и биодоступностью [39].

Преимущество использования комбинации ХС и ГС перед монотерапией этими субстанциями было продемонстрировано в 2-летнем РКИ [40], включавшем 605 пациентов с медиальным тибеофemorальным гонартрозом, сопровож-

ОБЗОРЫ

давшимися хронической болью, ширина суставной щели у этих больных была составляла более 2 мм. Больные были рандомизированы в 3 группы (1:1:1): получавшие ГС (n=152), ХС (n=151) или их комбинацию (n=151) либо ПЛ (n=151). Через 2 года оценивали динамику ширины суставной щели, что являлось первичной конечной точкой. Вторичными конечными точками были: оценка пациентом каждые 2 мес максимальной боли в колене в течение последовательных 7 дней (табл. 1), индекса WOMAC (боль, скованность, функция), качества жизни по краткому опроснику SF-12v2, а также времени прохождения 50 футов*. Полностью закончили исследование 81–84% больных в каждой группе. У пациентов всех групп отмечалось улучшение по всем вторичным конечным точкам, но не достоверное ($p>0,05$). После корректировки групп по полу, индексу массы тела (ИМТ), исходному состоянию суставной щели и наличию узелков Гебердена (факторы риска прогрессирования ОА) в группе, получавшей комбинацию ГС и ХС, отмечено достоверно меньшее прогрессирование сужения суставной щели за 2 года, чем в группе ПЛ ($p=0,046$): среднее изменение ширины суставной щели – 0,10 мм (95% ДИ 0,002–0,20). Достоверного влияния на структурное повреждение в группах, получавших монотерапию, не отмечено. В исследовании подтверждена высокая безопасность ГС и ХС: только в 6% случаев лечение было прекращено из-за нежелательных реакций (НР), возможно, связанных с приемом препаратов.

Еще в одном недавнем исследовании [41] оценено структурно-модифицирующее действие комбинации глюкозамина и ХС у 600 больных гонартрозом, лечившихся в 4 медицинских центрах в течение 24 мес. Пациентам выполняли рентгенографию и магнитно-резонансную томографию (МРТ) коленных суставов в начале исследования, через 12 мес и в конце исследования. Оценивали ширину суставной щели и объем хряща в разных отделах сустава. Большинство больных имели высокий уровень боли по индексу WOMAC к началу наблюдения. Все пациенты были разделены на 2 группы по 300 человек, в зависимости от того, получали они НПВП либо анальгетики или нет.

Клиническая характеристика групп представлена в табл. 2. Пациентам назначали НПВП/анальгетики в связи с достоверно большей выраженностью боли ($p<0,001$), скованности ($p<0,001$) и функциональных нарушений ($p<0,001$) по индексу WOMAC; в этой группе отмечались меньшая величина суставной щели ($p=0,01$) и меньший объем хряща в медиальных отделах коленного сустава ($p=0,01–0,005$). Таким образом, в группе больных, принимавших НПВП/анальгетики, наблюдалось более тяжелое течение болезни к началу исследования. Каждая из этих групп затем была разделена на 2 подгруппы (рис. 2): получающие или не получающие комбинацию глюкозамина и ХС. Подгруппы больных, не получавших НПВП/анальгетики, не различались по возрасту, полу, ИМТ, показателям индексов WOMAC и KOOS и данным рентгенологического исследования и МРТ. У больных, получавших НПВП/анальгетики и глюкозамин + ХС, достоверно меньше были ИМТ, показатели шкалы боли и теста WOMAC,

Таблица 1. Максимальная боль в колене (по ВАШ) в группах больных ОА (средние величины – SD; 95% ДИ)

Показатель	ПЛ	Глюкозамин	Глюкозамин + ХС	ХС
Исходно	4,75 (2,43)	4,72 (2,37)	4,71 (2,25)	4,61 (2,38)
1-й год	4,14 (2,46)	4,02 (2,75)	3,94 (2,57)	4,01 (2,63)
р		0,9	0,92	0,5
2-й год	4,03 (2,61)	3,86 (2,52)	3,58 (2,60)	3,75 (2,66)
р	0,53	0,57		0,19

достоверно выше индекс KOOS по всем 3 шкалам. Ширина суставной щели и объем хряща достоверно не различались во всех подгруппах.

Через 24 мес в подгруппе больных, которым не назначали НПВП/анальгетики, но которые получали глюкозамин + ХС, зарегистрирована достоверно меньшая потеря хряща в центре плоскости медиальных отделов коленного сустава ($p=0,007$). В подгруппе больных с исходно более тяжелым течением ОА, получавших НПВП/анальгетики и комбинацию глюкозамина и ХС, также отмечалась достоверно меньшая потеря хряща по всей плоскости сустава через 12 мес ($p=0,05$) и в центре плоскости через 24 мес ($p=0,05$), чем в группе больных, не получавших глюкозамин и ХС. При этом во всех 4 подгруппах достоверных различий в изменении величины суставной щели при рентгенографии не обнаружено ($p=0,65–0,99$). Это исследование показало, что использование комбинации глюкозамина и ХС у больных с исходно более агрессивным течением ОА и тенденцией к более быстрому прогрессированию позволяет предотвратить потерю хряща.

Препарат терафлекс представляет собой комбинацию двух солей – ХС (400 мг) и ГХ (500 мг) в одной капсуле. Существует также форма препарата для перорального приема – терафлекс адванс, содержащая ХС 200 мг, ГС 250 мг и ибупрофена 100 мг. Выбор именно ибупрофена в данной комбинации не случаен и основан на данных, полученных при изучении эффекта глюкозамина в комбинации с разными НПВП [42]. При создании комбинированных препаратов всегда желателен синергизм (взаимодействие) составляющих комбинацию веществ, в результате чего эффект применяемых вместе препаратов превышает их суммарное действие. Кроме синергизма, возможен аддитивный эффект – взаимодействие, в результате которого эффект применяемых вместе препаратов равен их суммарному действию. Под субаддитивным эффектом подразумевается взаимодействие, в результате которого эффект применяемых вместе препаратов меньше ожидаемого суммарного действия. Комбинация ибупрофена и глюкозамина характеризуется синергичным эффектом. Диклофенак, напроксен и индометацин в комбинации с глюкозамином продемонстрировали аддитивный эффект. При исследовании пироксикама, ацетаминофена и ацетилсалициловой кислоты в комбинации с глюкозамином отмечен субаддитивный эффект. При использовании комбинации глюкозамина с ибупрофеном анальгезирующий эффект обеспечивает в 2,4 раза меньшая доза ибупрофена, чем при применении только ибупрофена ($p<0,01$). Хорошо известно, что анальгетический эффект наблюдается и при использовании низких доз НПВП, а частота НР нарастает с увеличением дозы

* 50 футов равно примерно 15 м.

ОБЗОРЫ

Таблица 2. Демографическая и клинико-инструментальная характеристика групп больных к началу исследования (средние величины – SD)

Показатель	Получающие НПВП/анальгетики	Не получающие НПВП/анальгетики	p
Возраст, годы	61 (9)	62 (9)	0,32
Мужчины, n (%)	164 (55)	119 (40)	<0,001
ИМТ, кг/м ²	29 (4)	31 (5)	<0,001
Индекс WOMAC:			
боль (0–20)	3,4 (3,1)	6,0 (4,4)	<0,001
функция (0–68)	11,0 (10,2)	19,3 (13,0)	<0,001
скованность (0–8)	2,0 (1,6)	3,1 (1,7)	<0,001
Индекс KOOS:			
боль (0–100)	77,1 (16,4)	64,3 (20,8)	<0,001
качество жизни (0–100)	61,7 (18,2)	47,3 (19,2)	<0,001
симптомы (0–100)	80,1 (15,0)	68,0 (18,9)	<0,001
Размер суставной щели, мм	3,80 (1,70)	3,43 (1,89)	<0,01
Смещение мениска, n (%)	145 (48)	168 (56)	0,06
Объем хряща, мм ³ :			
коленный сустав общий	10 451 (2775)	10 219 (2874)	0,25
мышелки	6578 (1771)	6640 (1882)	0,27
плоскость	3693 (1180)	3580 (1176)	0,17
центр плоскости	1715 (552)	1644 (544)	0,08
периферия плоскости	1978 (643)	1935 (654)	0,31
медиальный отдел	5020 (1553)	4728 (1682)	0,01
мышелок	3376 (1035)	3201 (1115)	0,02
плоскость	1644 (635)	1528 (672)	0,01
центр плоскости	743 (229)	680 (287)	0,005
периферия плоскости	901 (368)	847 (401)	0,02
латеральный отдел	5431 (1579)	5491 (1615)	0,97
мышелок	3382 (986)	3439 (1037)	0,69
плоскость	2049 (737)	2052 (727)	0,58
центр плоскости	972 (362)	964 (353)	0,58
периферия плоскости	1077 (389)	1088 (390)	0,86

Примечание. Достоверность различий оценена по тесту Манна–Уитни и тесту Пирсона; KOOS – счет повреждения коленного сустава (0 – наихудший счет; 100 – наилучший).

профен аккумулируется в синовиальной жидкости с достижением широких пиков концентрации через 2–6 ч. Таким образом, ибупрофен сохраняется в синовиальной жидкости намного дольше после достижения пиковых концентраций в плазме. Установлено, что после приема препарата время достижения максимальной концентрации (T_{max}) в синовиальной жидкости больше, чем в плазме. Отмечен замедленный и длительный период проникновения препарата в синовиальную жидкость. Это свойство препарата объясняет, почему, даже несмотря на быстрое снижение концентрации вещества в плазме, ибупрофен сохраняет эффективность при приеме каждые 12 ч.

Отечественными авторами были проведены многочисленные исследования терафлекса у пациентов с ОА. Л.И. Алексеева и соавт. [37] при оценке эффективности и переносимости терафлекса у 50 больных достоверным гонартрозом получили результаты, послужившие основанием для модификации дозы препарата. В течение 4 мес больные получали терафлекс (2 капсулы в сутки первые 3 нед, далее по 1 капсуле в сутки) и ибупрофен (по 400 мг 3 раза в сутки с возможностью последующего снижения дозы), а затем 2 мес наблюдались без лечения. Уменьшение боли, скованности и степени функциональной недостаточности по индексу WOMAC отмечалось к концу приема препарата у 37; 42 и 24% пациентов соответственно. При этом у 26 пациентов удалось снизить дозу ибупрофена с 1200 до 800 мг/сут, а у 3 пациентов – отменить НПВП. Однако у 11 больных при снижении дозы терафлекса с 2 до 1 капсулы в сутки отмечалось нарастание боли в суставах, поэтому у них доза препарата вновь была увеличена до 2 капсул в сутки, что позволило добиться эффекта. Общая эффективность 4-месячной терапии терафлексом в большинстве случаев была оценена как улучшение. Через 2 мес после отмены терапии улучшение сохранялось у 85,2% больных. В настоящее время рекомендуется доза терафлекса 3 капсулы в сутки в течение первых 3 нед, далее по 2 капсулы в сутки 3 мес и более. Отмечена высокая безопасность препарата.

Аналогичные данные получены в другом исследовании [39] при оценке эффективности и переносимости терафлекса у больных гонартрозом и спондилоартрозом (рис. 3). Уже через 1 мес терапии отмечено уменьшение боли, сопоставимое



Рис. 2. Исследование структурно-модифицирующего действия комбинации глюкозамина и ХС: характеристика групп больных [41]

НПВП. Синергизм глюкозамина и ибупрофена позволяет достичь необходимого обезболивания без увеличения риска развития НР. Помимо этого, короткий период полувыведения ибупрофена (около 2 ч) также способствует относительно низкой токсичности и частоте НР. При этом ибу-

с наблюдаемым при использовании диклофенака. При продолжении лечения выраженность анальгетического эффекта у получавших терафлекс нарастала, в то время как у получавших диклофенак, дальнейшего нарастания эффекта не зафиксировано. Начиная со 2-го месяца исследования различия в выраженности обезболивания между группами стали достоверными ($p < 0,05$), а к концу исследования степень достоверности различий увеличилась ($p < 0,01$).

Применение терафлекса у женщин (средний возраст $54,2 \pm 7,6$ года) в постменопаузе в течение 6 мес позволило достоверно уменьшить основные проявления ОА, потребность в НПВП (снижение дозы у 21% больных и отказ от приема НПВП у 14%) [43]. Авторы оценили также возможность комбинированного приема терафлекса с гормонально-заместительной терапией при хирургической менопаузе и показали, что такая комбинация не уменьшает эффективность терапии и не влияет на частоту НР.

Исследована возможность назначения терафлекса постоянным и прерывистым курсом [44]: 50 больных получали препарат по обычной схеме в течение 9 мес и 50 — в течение 3 мес, затем следовал 3-месячный перерыв в лечении, после чего больные этой группы возобновляли прием препарата. К 9 мес исследования достоверных различий между эффективностью препарата в обеих группах не получено, хотя выраженность эффекта была выше при непрерывном приеме препарата (рис. 4). В обеих группах по 34% больных прекратили прием НПВП. При УЗИ в динамике улучшение (уменьшение воспаления синовиальной оболочки, площади супрапателлярного заворота, размеров подколенной кисты и степени выраженности периапартулярных изменений) отмечено у 83% больных, получавших терафлекс постоянно, и у 81,2% больных, которым назначали его прерывисто. Эти данные указывают на возможность использования повторных относительно коротких курсов лечения терафлексом, что может иметь значение при наличии нескольких коморбидных состояний и необходимости приема большого количества лекарственных средств.

Назначение повторных курсов терафлекса в течение 2–3 лет у больных с длительностью ОА не более 36 мес (в среднем 11,5 мес) позволяет достоверно улучшить качество жизни, что проявляется через 1–2 года. Проводилось длительное лечение терафлексом по следующей схеме: 1-й месяц — 3 капсулы в сутки, со 2-го по 6-й месяц — 2 капсулы в сутки и повторные курсы по 2 мес с интервалом в 1 мес по 2 капсулы в сутки [45].

Исследование терафлекса аванс по сравнению с обычной формой препарата и монотерапией ибупрофеном (600–1200 мг/сут) показало равную эффективность обеих форм препарата, явно превышающую эффективность ибупрофена в отношении

боли, скованности и функциональной недостаточности (индекс WOMAC). Достоверное уменьшение боли отмечено во всех 3 группах пациентов, но у больных, получавших только ибупрофен, оно было достоверно меньшим, чем в двух других группах. При этом показатели функциональной недостаточности и суммарный индекс WOMAC при приеме терафлекса аванс значительно снижались через 1 мес лечения, при приеме терафлекса — через 2 мес и были достоверно ниже, чем при использовании только ибупрофена (рис. 5). Есть данные, что при приеме терафлекса аванс (по 2 капсулы 2 раза в сутки) анальгетический эффект развивался уже через 2 нед лечения, а при приеме обычной формы терафлекса (1 капсула 2 раза в сутки) — через 2 мес [46]. Эти данные позволяют рекомендовать начало терапии ОА с терафлекса аванс для более быстрого достижения анальгетического эффекта в течение 1-го месяца терапии с последующим переходом на прием обычной формы препарата еще в течение 4–6 мес.

Помимо эффективности при ОА, имеются данные [47] о хороших результатах терапии терафлексом при остеохондрозе. Препарат применяли в комплексном лечении 40 пациентов (средний возраст 48,5 года) с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника, сопровождавшимися острой и хронической болью разной интенсивности. При рентгенологическом исследовании у всех пациентов в зоне поражения выявлены снижение высоты межпозвоночных дисков, субхондральный склероз позвонков, сужение сус-

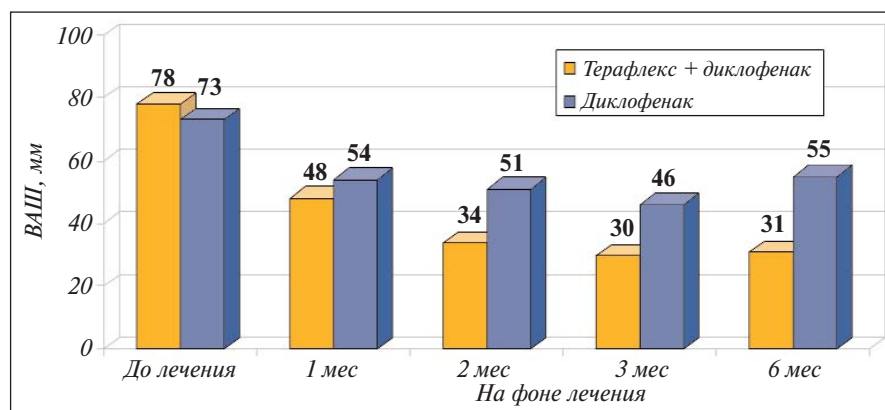


Рис. 3. Динамика боли в коленном суставе при ходьбе [39]

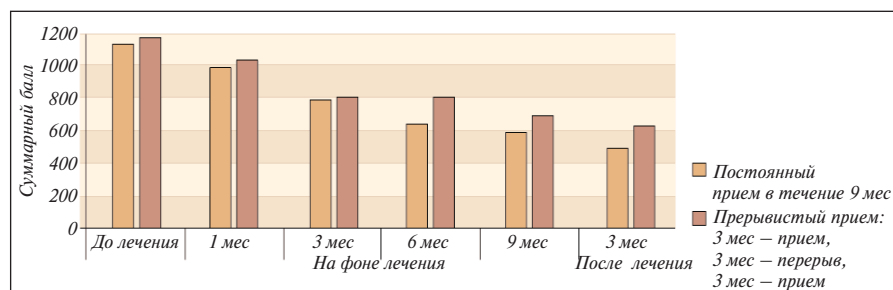


Рис. 4. Динамика показателей эффективности лечения (шкала WOMAC) у пациентов с гонартрозом при постоянном и прерывистом приеме терафлекса. Длительность лечения хондропротекторами должна быть не менее 3 мес, хорошие результаты наблюдаются при терапии, продолжающейся 1–3 года. Прерывистая схема обладает равной эффективностью в отношении болевого синдрома, функции суставов, снижения дозы НПВП [44]

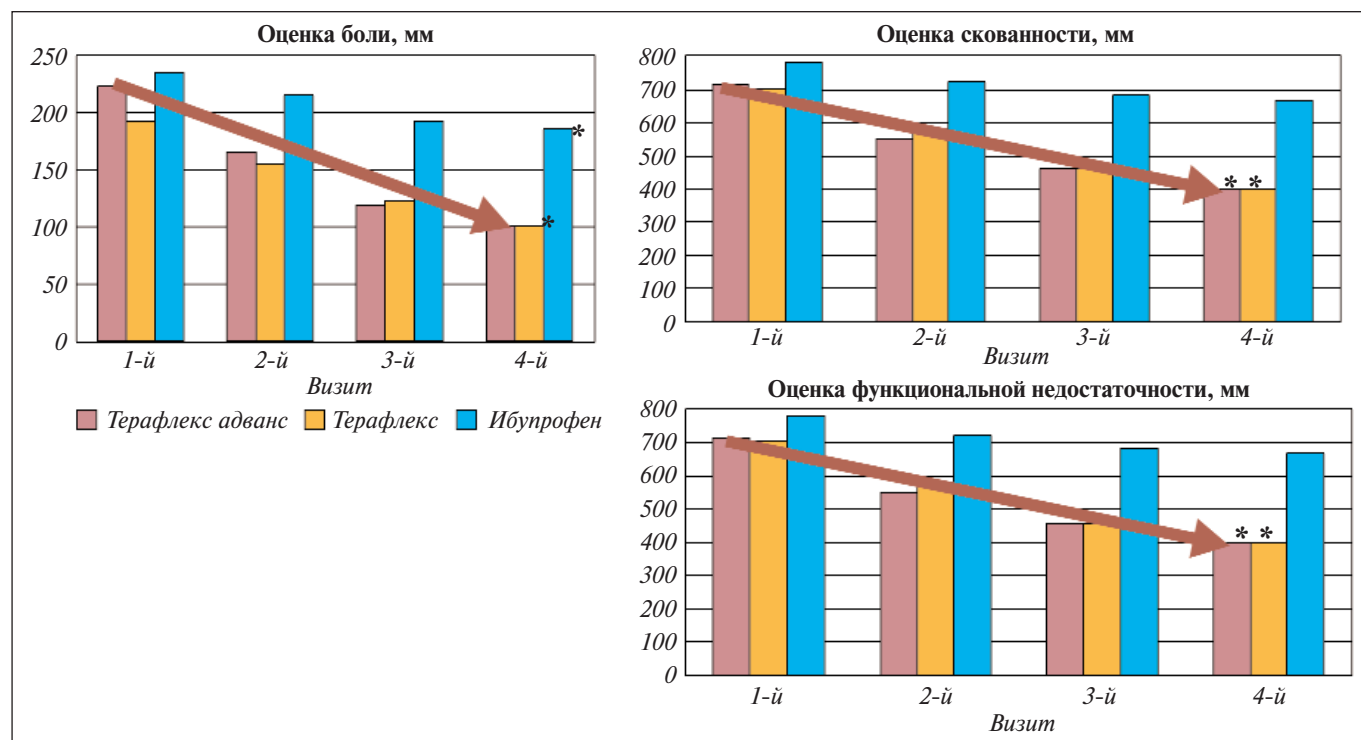


Рис. 5. Эффективность терафлекса адванс по сравнению с терафлексом и ибупрофеном [29]. * — достоверность различий показателей внутри каждой группы по сравнению с началом лечения ($p < 0,05$)

тавной щели, неконгруэнтность суставных поверхностей, формирование остеофитов. Контролируемое ограничение функции позвоночника констатировано у 100% пациентов. Результаты лечения оценивали по изменению симптоматики и опроснику Освестри нарушения жизнедеятельности при боли в спине [48] до применения препарата, на 7, 14 и 21-й день исследования и ежемесячно до окончания 4-месячного курса терапии. Показано значительное улучшение состояния: купирование болевого синдрома и положительная динамика неврологической симптоматики у 75% больных, преимущественно молодого возраста. У 20% больных уменьшалась интенсивность болевого синдрома, эффект отсутствовал только в 5% случаев. Динамика восстановления объема движений соответствовала степени уменьшения болевого синдрома. Переносимость препарата у всех больных была хорошая.

Обобщая данные международных и отечественных исследований, можно заключить:

- терафлекс оказывает достоверное симптом-модифицирующее действие при ОА крупных суставов и позвоночника;

- многолетнее использование комбинации глюкозамина и ХС имеет преимущества перед монотерапией этими субстанциями в отношении замедления прогрессирования ОА по данным рентгенологического исследования и МРТ;

- препарат может применяться при необходимости прерывистыми курсами в течение 3 мес с 3-месячным перерывом;

- последовательный прием терафлекса адванс с переходом на терафлекс позволяет добиться более быстрого обезболивающего эффекта и улучшить приверженность пациента курсовому лечению;

- применение препарата уменьшает потребность в НПВП;

- длительное (в течение 2–3 лет) повторное назначение курсов терафлекса позволяет добиться стабильного эффекта в отношении симптомов ОА и функционального состояния больного;

- имеются данные об эффективности препарата при остеохондрозе;

- терафлекс характеризуется хорошей переносимостью при длительном применении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2115–26. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
2. Dawson J, Linsell L, Zondervan K, et al. Impact of persistent hip or knee pain overall health status in elderly People: a longitudinal population study. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun 15;53(3):368–74.
3. Pereira D, Peleteiro D, Araujo J, et al. The

- effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Nov;19(11):1270–85. doi: 10.1016/j.joca.2011.08.009. Epub 2011 Aug 24.
4. Галушко ЕА, Большакова ТВ, Виноградова ИБ и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2009;(1):11–7. [Galushko EA, Bol'shakova TV, Vinogradova IB, et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;(1):11–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2009-136>
5. Juni P, Dieppe P, Donovan J, et al. Population requirement for primary knee

- 2009;(1):11–7. [Galushko EA, Bol'shakova TV, Vinogradova IB, et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;(1):11–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2009-136>
5. Juni P, Dieppe P, Donovan J, et al. Population requirement for primary knee

- replacement surgery: a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Apr;42(4):516–21.
6. Jordan KM, Arden NK, Doherty M. 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 Dec;62(12):1145–55.
7. Верткин АЛ, Алексеева ЛИ, Наумов АВ и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. *Русский Медицинский Журнал*. 2008;16(7):33–7. [Vertkin AL, Alekseeva LI, Naumov AV, et al. Osteoarthritis in the practice of therapist. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2008;16(7):33–7. (In Russ.)].
8. van Dijk GM, Veenhof C, Schellevis F, et al. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Jun 26;9:95. doi: 10.1186/1471-2474-9-95.
9. Helin-Salmivaara A, Saarelainen S, Grönroos JM, et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population. *Scand J Gastroenterol*. 2007 Aug;42(8):923–32.
10. Blot L, Marcelis A, Devogelaer JP, Manicourt DH. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human articular cartilage. *Br J Pharmacol*. 2000 Dec;131(7):1413–21.
11. Чичасова НВ. Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов. *Русский Медицинский Журнал*. 2005;13(8):539–42. [Chichasova NV. Treatment of osteoarthritis: influence on the cartilage of various anti-inflammatory drugs. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2005;13(8):539–42. (In Russ.)].
12. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendation for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):465–74.
13. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Sep;15(9):981–1000. Epub 2007 Aug 27.
14. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARS evidence-based expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Feb;16(2):137–62. doi: 10.1016/j.joca.2007.12.013.
15. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARS recommendation 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 Apr;18(4):476–99. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013. Epub 2010 Feb 11.
16. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARS Guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363–88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
17. Bruyere O, Cooper CC, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Dec;44(3):253–63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
18. Bannuru RR, Dasi UR, McAlindon TE. Reassessing the role of acetaminophen in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(Suppl. 2):S250.
19. Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb;56(2):555–67.
20. Delafuente JC. Glucosamine in the treatment of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000 Feb;26(1):1–11, vii.
21. Houpt JB, McMillan R, et al. Effect of treatment of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 1999 Nov;26(11):2423–30.
22. Mazieres B, Combe B, Phan Van V, et al. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. *J Rheumatol*. 2001 Jan;28(1):173–81.
23. Hochberg MC, Zhan M, Langenberg P. The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin*. 2008 Nov;24(11):3029–35. doi: 10.1185/03007990802434932. Epub 2008 Oct 2.
24. Kahan A, Uebelhart D, DeVathaire F, et al. Long-term effects of chondroitin 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb;60(2):524–33. doi: 10.1002/art.24255.
25. Wildi IM, Raynaud JP, Martel-Pelletier J, et al. Chondroitin sulfate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):982–9. doi: 10.1136/ard.2010.140848. Epub 2011 Mar 1.
26. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001 Jan 27;357(9252):251–6.
27. Pavelka K, Gatterova J, Olejova M, et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 14;162(18):2113–23.
28. Wandel S, Juni P, Tendal B, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010 Sep 16;341:c4675. doi: 10.1136/bmj.c4675.
29. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA*. 2000 Mar 15;283(11):1469–75.
30. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2000 Jan;27(1):205–11.
31. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, et al. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003 Jul 14;163(13):1514–22.
32. Поворознюк ВВ. Глюкозамин и хондроитин в лечении остеоартроза: данные литературы и результаты собственных исследований. *Русский Медицинский Журнал*. 2006;14(4):1–5. [Povoroznyuk VV. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: evidence from the literature and the results of own research. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2006;14(4):1–5. (In Russ.)].
33. Baici A, Bradamante P. Interaction between human leukocyte elastase and chondroitin sulfate. *Chem Biol Interact*. 1984 Sep 1;51(1):1–11.
34. Lippielo L, Grande D. In vitro chondroprotection of glucosamine and chondroitin sulfate in a rabbit model of a OA and demonstration of metabolic synergy on chondrocyte in vitro. *Ann Rheum Dis*. 2000; 59 (Suppl. 1):266.
35. Yaron I, Shirasi R, Judovich R, Yaron M. Chondroitin sulfate inhibits prostaglandin E₂ production in synovial cell cultures and reverses IL-1 inhibition of cartilage synthesis. *Ann Rheum Dis*. 2000; 59 (Suppl. 1):265.
36. Reveliere D, Mentz F, Merie-Beral H, et al. Protective effect of chondroitin 4,6-sulfate on apoptosis of rabbit articular chondrocytes – preliminary results. In: Mautone G, Tajana E, Rovati S, Vacher D, editors. New approaches in OA. Zurich: Litara Rheumatologica 24, EULAR;1999:15–20.
37. Беневоленская ЛИ, Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ. Эффективность препарата Терафлекс у больных с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов (открытое рандомизированное исследование). *Русский Медицинский Журнал*. 2005;13(8):525–27. [Benevolenskaya LI, Alekseeva LI, Zaitseva EM. Teraflex effectiveness in patients with osteoarthritis of the knee and hip joints (open randomized trial). *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2005;13(8):525–27. (In Russ.)].
38. Lippielo L, Woodword J, Karpman D, et al. Beneficial effect of cartilage structure modifying agents tested in chondrocyte and rabbit instability model osteoarthritis. *Arthr Rheum*. 1999; Suppl. 42: S26.
39. Лиля АМ, Мазуров ВИ, Шидловская ОВ,

- Шостак МС. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и позвоночника (результаты клинического исследования). Русский Медицинский Журнал. 2005;13(24):1618–22. [Lila AM, Mazurov VI, Shidlovskaya OV, Shostak MS. Teraflex in the complex therapy of osteoarthritis of the knee and spine (the results of clinical studies). *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2005;13(24):1618–22. (In Russ.)].
40. Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):851–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954. Epub 2014 Jan 6.
41. Martin-Pelletier J, Roubille C, Abram F, et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):547–56. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906. Epub 2013 Dec 13.
42. Tallarida RJ, Cowan A, Raffa RB. Antinociceptive synergy, additivity, and sub-additivity with combinations of oral glucosamine plus nonopioid analgesics in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Nov;307(2):699–704. Epub 2003 Sep 9.
43. Маличенко СБ, Колосова ИР. Отчет: изучение клинической эффективности препарата Терафлекс компании «Сагмел» при суставном синдроме у женщин в физиологической и хирургической менопаузе. Здоров'я України. 2005;(6):7–21. [Malichenko SB, Kolosova IR. Report: study of clinical efficacy of Teraflex by «Sagmel» with articular syndrome in women in physiological and surgical menopause. *Zdorov'ya Ukrainy*. 2005;(6):7–21. (In Russ.)].
44. Алексеева ЛИ. Результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования эффективности и безопасности 2 схем лечения препаратом Терафлекс у пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Клиническое исследование. Русский Медицинский Журнал. 2008;16(5):316–19. [Alekseeva LI. The results of open comparative randomized trial of efficacy and safety of 2 treatment schemes with Teraflex in patients with osteoarthritis of the knee. Clinical study. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2008;16(5):316–19. (In Russ.)].
45. Светлова МС. Влияние длительной терапии Терафлексом на симптомы и качество жизни у больных с ранними стадиями гонартроза. Современная ревматология. 2010;(2):47–53. [Svetlova MS. Impact of long-term teraflax therapy on symptoms and quality of life in patients with early stages of gonarthrosis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2010;(2):47–53. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2010-60246>.
46. Поворожнюк ВВ. Эффективность препарата Терафлекс Адванс в лечении болевого синдрома при остеоартрозе коленных суставов. Здоров'я України. 2007;(1):3. [Povoroznyuk VV. Efficacy of Teraflex in the treatment pain in osteoarthritis of the knee. *Zdorov'ya Ukrainy*. 2007;(1):3. (In Russ.)].
47. Орлова СП, Любарский ЕА, Термала-ян НВ, Хозин АА. Отчет о применении препарата Терафлекс в лечении вертеброгенных болей. Медицинская панорама. 2005;(11):77–78. [Orlova SP, Lyubarskii EA, Termalayan NV, Khozin AA. Report on the use of Teraflex in the treatment of vertebral pain. *Meditsinskaya panorama*. 2005;(11):77–78. (In Russ.)].
48. Fairbank JC, Couper J, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire. *Physiotherapy*. 1980 Aug;66(8):271–3.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.