

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ И ХОНДРОПРОТЕКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ (ДАЙДЖЕСТ)

Сегодня выделяют более сотни различных ревматологических заболеваний, и одним из самых распространенных является остеоартроз (ОА) [1]. При этом необходимо отметить, что данные о распространенности данной патологии значительно варьируют, что среди прочего связано с отсутствием параллелизма между наличием клинической симптоматики и данными различных исследований (рентгенография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковые методы и др.). Так, клиническая симптоматика данного заболевания наблюдается у >20% населения. Частота выявления ОА повышается с возрастом — у людей старше 60 лет он диагностируется в 97% [2]. При этом следует отметить, что ОА наблюдается значительно чаще у женщин по сравнению с мужчинами. Так, согласно данным различных исследований, поражение крупных суставов ОА отмечают у женщин в 1,5–4 раза чаще по сравнению с мужчинами [3]. К тому же согласно прогнозам к 2020 г. выявляемость ОА в популяции может достичь 57% [2].

При этом следует отметить, что поскольку при ОА в первую очередь страдают крупные суставы, поддающиеся значительным нагрузкам, то развитие данной патологии может в значительной мере ухудшать трудоспособность и качество жизни больных. ОА является одной из причин длительной потери нетрудоспособности [4]. Так, по данным Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism — EULAR) (2003), риск нетрудоспособности вследствие ОА коленных суставов равен риску, связанному с заболеваниями сердца, и находится на 4-м месте среди основных причин нетрудоспособности у женщин и на 8-м месте — у мужчин. Таким образом, ОА является серьезной социально-медицинской проблемой, терапевтические подходы к решению которой нуждаются в дальнейшем совершенствовании. При этом все фармакотерапевтические мероприятия необходимо проводить с учетом глубокого понимания патогенетических процессов, протекающих при ОА.

Патогенез первичного ОА во многом расшифрован и связан с нарушением равновесия между процессами катаболизма и анаболизма. При ОА патологический процесс локализуется в гиалиновом хряще и в других структурах сустава и околоуставных мягких тканях. Уже на ранних этапах развития этого патологического процесса наблюдаются в той или иной степени рецидивиру-

ющий синовит, дегенерация хряща с уменьшением его объема, а позже — костное ремоделирование, склероз суставной капсулы, дегенерация мениска, периартикулярная мышечная атрофия [4]. Его развитие во многом обусловлено недостаточным синтезом протеогликанов хондроцитами и связанным с этим нарушением процесса формирования их агрегатов. При этом происходит активация матриксных металлопротеиназ, ферментов, ответственных за деградацию компонентов экстрацеллюлярного матрикса, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ)-1 и фактора некроза опухоли (ФНО)- α — и дефицит противовоспалительных цитокинов, например трансформирующего фактора роста- β и ингибитора плазминогена-1, что усиливает катаболические процессы в хряще. ИЛ-1 и ФНО- α стимулируют катаболизм матрикса и ингибируют синтез его молекул. Также важная роль в развитии патогенетического процесса принадлежит супероксидным радикал-анионам, снижению уровня гиалуроновой кислоты, гиперэкспрессии простагландина E_2 [4, 5].

Основная цель при терапии ОА заключается в купировании болевого синдрома, уменьшении функциональной недостаточности суставов, замедлении прогрессирования заболевания и, таким образом, улучшении качества жизни пациентов. Это достигается нефармакологическими, фармакологическими и хирургическими методами. Сегодня среди препаратов, широко применяющихся при ОА, можно выделить нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и структурно-модифицирующие препараты (хондропротекторы). Первые являются симптоматическими препаратами немедленного действия, предназначенными для купирования боли, уменьшения выраженности отека, скованности и улучшения функции суставов. Положительное влияние вторых на метаболизм внутрисуставных тканей, в частности на хрящ, не так однозначно.

СТРУКТУРНО-МОДИФИЦИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

К структурно-модифицирующим препаратам относятся хондроитинсульфат, глюкозамин сульфат для перорального и парентерального лечения и гиалуроновая кислота, вводимая внутрисуставно. Эффект от их применения обычно наступает достаточно отсрочено — через 2–8 нед, при этом сохраняясь на протяжении 2–3 мес по-

сле прекращения терапии. Так, хондроитин сульфат обладает противовоспалительной активностью, стимулирует синтез гиалуроновой кислоты и протеогликанов и ингибирует действие протеолитических ферментов [6]. В ходе двойного слепого рандомизированного контролируемого пилотного клинического исследования, длившегося в течение 1 года, установлено, что хондроитин сульфат влияет на прогрессирование ОА коленных суставов, стабилизируя ширину суставной щели и метаболические процессы в субхондральной кости и хряще [7].

In vitro показано, что глюкозамин сульфат стимулирует синтез хондроцитами протеогликанов [8]. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании ОА коленных суставов глюкозамин сульфат при внутримышечном введении в течение 6 нед показал себя более эффективным по сравнению с плацебо [9]. Следует отметить, что глюкозамин сульфат и хондроитин сульфат в культуре клеток хондроцитов не влияют на продукцию простагландина E_2 , повышение которой характерно для больных ОА [8].

Особое внимание среди хондропротекторов привлекает гиалуроновая кислота — полисахарид, состоящий из длинной цепи дисахаридов. Целесообразность клинического применения гиалуроновой кислоты обоснована данными о том, что в процессе развития ОА в синовиальной жидкости значительно снижается уровень гиалуроновой кислоты, а также отмечается укорочение длины цепей [5]. Гиалуроновую кислоту вводят внутрисуставно, что связано с риском потенциально повреждающего действия данной процедуры. Различают низко- и высокомолекулярную гиалуроновую кислоту.

Согласно данным двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования, применение низкомолекулярной гиалуроновой кислоты является эффективнее плацебо у пациентов в возрасте старше 60 лет и с более тяжелым гонартрозом [10]. При этом высокомолекулярная гиалуроновая кислота показала себя эффективной у широкого круга пациентов. Так, согласно результатам ретроспективного клинического исследования, в котором участвовали более 300 пациентов, применение высокомолекулярной гиалуроновой кислоты показало хороший ответ у 76% и сохранение эффекта терапии на >8 мес [11]. При этом продемонстрирована возможность одновременного применения высокомолекулярной гиалуроновой кислоты и НПВП, что приводило к повышению эффективности последних [12].

С одной стороны, существуют данные об эффективности некоторых структурно-модифицирующих препаратов, с другой — этих данных, видимо, недостаточно для снятия с повестки дня этого вопроса, и в мировом медицинском сообществе имеют место дискуссии относительно целесообразности применения структурно-модифицирую-

щих препаратов. Так, согласно мнению Международного исследовательского общества, занимающегося вопросами остеоартрита (The Osteoarthritis Research Society International — OARSI), лечение с применением глюкозамина и/или хондроитин сульфата может обеспечить лишь симптоматическую пользу у пациентов с ОА коленного сустава.

Аналогичного мнения придерживается и EULAR в отношении ОА тазобедренных суставов. Так, отмечается, что глюкозамин сульфат, хондроитин сульфат, гиалуроновая кислота оказывают симптоматический эффект и низкую токсичность, но величина эффекта мала, целевая аудитория четко не определена, клинически значимая структурная модификация хряща, а также фармакоэкономические аспекты лечения недостаточно изучены.

При этом Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology — ACR) хотя и отмечает наличие ряда исследований, подтверждающих эффективность глюкозамина и хондроитин сульфата для паллиативного лечения при боли в суставах у пациентов с ОА коленного сустава, тем не менее считает преждевременным делать конкретные рекомендации по их применению при этой патологии, исходя из методологических соображений, в том числе из-за отсутствия стандартизированных оценок результатов, а также из-за недостатка четкой информации о дизайне клинических исследований в этих опубликованных докладах.

Более определенного мнения в вопросе применения структурно-модифицирующих препаратов придерживается Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence — NICE), который не рекомендует применение продуктов на основе глюкозамина или хондроитина для лечения ОА [13].

Таким образом, в силу приведенных данных на первый план выходят НПВП, обладающие быстрым симптоматическим эффектом.

НПВП

НПВП — наиболее широко применяемые в клинической практике лекарственные средства. В ревматологии НПВП считаются препаратами первой линии для купирования боли. Противовоспалительное действие НПВП связывают, в первую очередь, с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ), а открытие двух ее изоформ, ЦОГ-1 и ЦОГ-2, играющих разную роль в регуляции синтеза простагландинов, способствовало новому пониманию механизма действия НПВП. Показано, что НПВП подавляют активность обеих изоформ ЦОГ, но их противовоспалительная активность, вероятно, связана с ингибированием ЦОГ-2. Однако большинство НПВП обладают значительным ингибирующим действием на ЦОГ-1, присутствующую в клетках различных органов и регулирующую продукцию простагландинов, чем и объясняется наличие побочных эффектов при их применении. Среди побочных

эффектов, характерных для класса НПВП, напрямую связанных с ингибированием ЦОГ-1-зависимого синтеза простагландинов, для пациентов с ОА особое значение обретает вопрос ингибирующего воздействия на восстановление компонентов межклеточного матрикса хряща.

Сегодня вопрос о негативном влиянии НПВП на прогрессирование ОА широко обсуждается. При этом необходимо учитывать, что влияние НПВП на метаболизм хряща является многоплановым. Так, некоторые НПВП оказывают негативное влияние на синтез компонентов межклеточного матрикса хряща и тем самым способствуют прогрессированию ОА, другие обладают хондронейтральным действием и третьи — хондропротекторным. Учитывая влияние НПВП на синтез компонентов матрикса хряща при ОА, их разделяют на три группы:

- ингибирующие — индометацин, напроксен, ибупрофен, нимесулид;
- нейтральные — пироксикам, набуметон;
- стимулирующие — тенідап, ацеклофенак [14].

Неселективные НПВП (индометацин, ибупрофен и др.) при длительном применении угнетают пролиферацию хондроцитов, вызывая тем самым усиление процессов деградации хрящевой ткани [15]. Индометацин также ингибирует синтез хондроцитами сульфатов коллагена II типа, гиалуроновой кислоты и протеогликанов, воздействуя на синтез полисахаридных цепей последних и скорость инкорпорирования, способствует преждевременной гибели хондроцитов. Известно также, что индометацин негативно влияет на суставной хрящ как в начальной, так и в развернутой стадии заболевания, а например диклофенак и напроксен — преимущественно в развернутой [4].

При этом некоторые НПВП, в частности ацеклофенак (Аэртал®, фармацевтическая компания «Рихтер Гедеон»), способны сдерживать апоптоз хондробластов и хондроцитов, а также стимулировать продукцию ими протеогликанов [4], чем представляют большой интерес для применения при ОА.

Ацеклофенак (Аэртал®) — производное фенолуксусной кислоты — является сильным ингибитором фермента ЦОГ, который участвует в синтезе простагландинов. Он показан для симптоматической терапии болевого синдрома и воспаления при ОА, ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите, а также при других заболеваниях опорно-двигательного аппарата, сопровождающихся болью (например плечелопаточный периартрит или внесуставной ревматизм) и др.

Ацеклофенак (Аэртал®) обладает высокой (99%) степенью связывания с белками плазмы крови. При пероральном применении препарат адсорбируется, и спустя 1,25–3 ч достигается его максимальная концентрация в крови. Ацеклофенак проникает в синовиальную жидкость, где концентрация достигает около 60% концентрации в плазме крови. Его фармакокинетика не зависит от воз-

раста, что имеет большое значение для пациентов пожилого возраста, составляющих львиную долю больных ОА. Ацеклофенак метаболизируется в печени с помощью CYP 2C9 до основного метаболита 4-ОН-ацеклофенака. Период полувыведения колеблется от 4,0–4,3 ч. Препарат выводится из организма преимущественно с мочой. Максимальная рекомендованная доза для взрослых составляет 200 мг/сут в 2 приема по 100 мг (1 таблетка утром и 1 таблетка вечером).

Рациональность применения препарата Аэртал® (ацеклофенака) у больных ОА объясняется не только его противовоспалительными и анальгезивными свойствами, но и особенностями влияния на метаболизм основного вещества гиалинового хряща. Существует обширная доказательная база, подтверждающая хондропротекторное и репаративное свойства ацеклофенака (Аэратала).

Показана способность ацеклофенака (Аэратала) ингибировать синтез ряда провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β). Таким образом, ацеклофенак тормозит процессы деградации межклеточного матрикса хряща за счет ингибирования активности ИЛ-1 β и стимуляции синтеза глюкозаминогликанов в хряще при ОА. Как известно, ИЛ-1 β подавляет синтез хондроцитов и инициирует процессы деградации хряща в результате усиления высвобождения протеолитических ферментов. Указанные свойства связаны с особенностями фармакологической активности ацеклофенака и его основного метаболита (4-гидроксиацеклофенака), которые ингибируют преимущественно ЦОГ-2 и в меньшей степени — ЦОГ-1 [16].

Согласно результатам исследования, проведенного *in vitro*, ацеклофенак и его метаболиты полностью блокируют синтез простагландина E₂ в синовиальной жидкости, который задействован в процессах воспаления [16, 17]. Лечебный эффект ацеклофенака реализуется также посредством ингибирования ИЛ-6 и ФНО- α , снижения экспрессии молекул адгезии, подавления продукции оксида азота и воздействия на свободные радикалы [17].

В другом эксперименте на животных на модели острого и хронического артрита, индуцированного внутрисуставным введением кристаллов урата натрия, ацеклофенак продемонстрировал такую же противовоспалительную и анальгезивную активность, как диклофенак, и большую, чем напроксен и фенилбутазон. При этом применение ацеклофенака было эффективно не только в качестве симптоматической терапии, препарат проявил выраженное профилактическое действие, предотвращая развитие острого артрита [18].

Ацеклофенак, в отличие от напроксена, способен повышать синтез протеогликанов, нормализует протеогликановый состав гиалинового хряща. Ацеклофенак способствует экспрессии протеогликанов и гиалуроновой кислоты как в преclinical, так и в поздней стадии ОА. Он стимулирует синтез гликозаминогликанов в хряще у больных ОА по сравнению с диклофенаком и напроксеном, которые не обладают такими свой-

ствами. Таким образом, применение ацеклофенака может также иметь и репаративные свойства в отношении хряща [17, 19].

Аналогичные результаты получены и в другом клиническом исследовании, в ходе которого изучали изменения в метаболизме протеогликанов и гиалуроновой кислоты под влиянием ацеклофенака, диклофенака и мелоксикама в эксплантатах хряща, взятых у пациентов со среднетяжелым и тяжелым гонартрозом. Метаболический баланс между содержанием протеогликанов и гиалуроновой кислоты в экстрацеллюлярном матриксе гиалинового хряща при лечении диклофенаком оставался без изменений. Напротив, ацеклофенак и мелоксикам обладали дозозависимым эффектом и повышали синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты при среднетяжелом и тяжелом ОА [20].

Хондропротекторные свойства ацеклофенака могут быть также связаны с ингибированием активности матриксных металлопротеиназ. Так, в эксперименте на животных продемонстрировано, что 4-гидроксиацеклофенак ингибирует продукцию проферментов матриксных металлопротеиназ-1 и -3 (стромелизин-1) наряду со снижением уровня их мРНК в хондроцитах и синовиоцитах [21]. Поскольку матриксные металлопротеиназы — ферменты, ответственные за расщепление межклеточного матрикса, то ацеклофенак таким образом тормозит процессы катаболизма в гиалиновом хряще.

Таким образом, применение ацеклофенака при ОА оказывает как симптомо-модифицирующий, так и патогенетический эффект [15] посредством ингибирования провоспалительных цитокинов, ферментов, расщепляющих межклеточный матрикс хряща, и активации процессов синтеза его компонентов — протеогликанов и гиалуроновой кислоты.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балабанова Р.М. (2012) Аэртал — анальгетический и противовоспалительный эффект при ревматических заболеваниях. Укр. ревматол. журн., (2): 25–27.
2. Артеменко Н.А., Чвамания М.А. (2005) Особенности прогрессирования и лечения остеоартроза. (РМЖ) Русский медицинский журнал, 13(7): 403–406.
3. Sangha O. (2000) Epidemiology of rheumatic diseases. Rheumatology, 39(Suppl. 2): 3–12.
4. Бадюкин В.В. (2006) Пути оптимизации терапии остеоартроза. (РМЖ) Русский медицинский журнал, 14(25): 1824–1824.
5. Алексеева Л.И. (2000) Современные представления о диагностике и лечении остеоартроза. (РМЖ) Русский медицинский журнал, 8(9): 377–379.

6. Ronca F., Palmieri Panicucci P. et al. (1998) Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. Osteoarthritis Cartilage, 6 (Suppl. A): 14–21.

7. Uebelhart D., Thonar E.J., Delmas P.D. et al. (1998). Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. Osteoarthritis Cartilage, 6: 39–46.

8. Bassleer C., Henrotin Y., Franchimont P. (1992) *In vitro* evaluation of drugs proposed as chondroprotective agents. Int. J. Tissue React., 14: 231–241.

9. Reichelt A., Forster K.K., Fisher M. et al. (1994) Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. A randomised, placebo-controlled, double-blind study. Arzneimittelforschung, 44: 75–80.

10. Lohmander L.S., Dalen N., Englund G. et al. (1996) Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre trial. Hyaluronan Multicentre Trial Group. Ann. Rheum. Dis., 55: 424–431.

11. Lussier A.J., Cividino A.A., McFarlane C.A. et al. (1996) Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: findings from clinical practice in Canada. J. Rheumatol., 23: 1579–1585.

12. Adams M.E., Atkinson M.H. et al. (1995) The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicentre trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. Osteoarthritis Cartilage, 3: 213–225.

13. Henrotin Y., Mobasheri A., Marty M. (2012). Is there any scientific evidence for the use of glucosamine in the management of human osteoarthritis. Arthritis Res Ther, 14(1), 201.

14. Dingle J.T., Parker M. (1997) NSAID Stimulation of Human Cartilage Matrix Synthesis. Clin. Drug. Invest., 14(5): 353–362.

15. Лиля А.М. (2009) Применение препарата аэртал (ацеклофенак) в клинической практике. Укр. ревматол. журн., 4 (38): 58–62.

16. Henrotin Y., De Leval X., Mathy-Hartet M. et al. (2001) *In vitro* effects of aceclofenac and its metabolites on the production by chondrocytes of inflammatory mediators. Inflamm. Res., 50: 391–399.

17. Alvarez-Soria M.A., Largo R., Santillana J. et al. (2006) 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., 65: 998–1005.

18. Grau M., Guash J., Montero J.I. et al. (1991) Pharmacology of the potent new nonsteroidal inflammatory agent aceclofenac. Arzneimittelforschung, 41: 126–176.

19. Mastbergen S.C., Jansen N.W.D., Bijlsma J.W.J. et al. (2006) Differential direct effects of cyclo-oxygenase-1/2 inhibition on proteoglycan turnover of human osteoarthritic cartilage: an *in vitro* study. Arth. Res. Ther., 8(1): R2.

20. Blot L., Marcelis A., Devogelaer J.P. et al. (2000) Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. Br. J. Pharmacol., 131: 1413–1421.

21. Akimoto H., Yamazaki R., Yashimoto S. et al. (2000) A major metabolite of aceclofenac 4-hydroxy aceclofenac suppresses the interleukin-1 induced production of promatrix metalloproteinases and release of sulfated-glycosaminoglycans from rabbit articular chondrocytes. Eur. J. Pharmacol., 401(3): 429–436.