

УДК 616.72 – 036.8

## СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ЗАМЕДЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ ОСТЕОАРТРОЗОВ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

<sup>1</sup>Мальчевский В.А., <sup>2</sup>Евенко А.Ю.<sup>1</sup>Тюменский филиал НИИКИ СО РАМН, Тюмень, e-mail: malchevski@mail.ru;<sup>2</sup>ГЛПУ Тюменская областная клиническая больница, Тюмень, e-mail: annaevenko72@mail.ru

Проведён анализ 36 отечественных и иностранных литературных источников, посвященных использованию препаратов замедленного действия в лечении больных с остеоартрозом коленных суставов. Рассмотрены механизмы их воздействия на течение патологического процесса при остеоартрозе коленных суставов. Оценена клиническая эффективность применения препаратов замедленного действия и выраженность возникающих при этом побочных эффектов. Выявлены общие недостатки препаратов замедленного действия, ограничивающие их использование в России. Предложен путь решения сложившейся проблемы.

**Ключевые слова:** остеоартроз, лечение, коленный сустав

## SYMPTOMATIC SLOW-ACTING DRUGS FOR OSTEOARTHRITIS IN TREATMENT POSTTRAUMATIC OSTEOARTHRITIS KNEE JOINTS

<sup>1</sup>Malchevski V.A., <sup>2</sup>Evenko A.U.<sup>1</sup>Tyumen Branch SRICI, SB of RAMS, Tyumen, e-mail: malchevski@mail.ru;<sup>2</sup>STPE Tyumen regional Clinical hospital, Tyumen, e-mail: annaevenko72@mail.ru

An analysis of 36 domestic and foreign literature on the use of slow-acting drugs in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. The mechanisms of their influence on the course of the pathological process in osteoarthritis of the knee. Evaluated the clinical efficacy of slow-acting drugs and the severity of the resulting side effects. The general shortcomings of drugs in slow motion, limiting their use in Russia. We propose a way to solve the current problem.

**Keywords:** osteoarthritis, treatment, knee

Лечение остеоартроза (ОА) коленных суставов по-прежнему представляет серьезную проблему, несмотря на то, что перечень применяемых препаратов в последнее время значительно пополнился [3, 6, 13, 14, 15, 17, 20, 25]. Прежде всего, это обусловлено тем, что большинство лекарственных средств, применяемых при ОА коленных суставов, оказывает лишь симптоматическое действие [10, 21, 29]. Пока не доказана способность какого-либо препарата изменять течение этого заболевания у человека *in vivo* [28]. Во многом это связано с ограниченными возможностями биохимических и инструментальных методов доказать свойство лекарственных препаратов «модифицировать болезнь», хотя отдельными исследователями [10, 19] такая возможность продемонстрирована для некоторых биомеханических и фармакотерапевтических методов.

Среди задач лечения ОА можно выделить следующие: уменьшение выраженности симптомов болезни, улучшение функциональной активности, замедление прогрессирования ОА [2, 5, 10, 24, 25, 28].

В настоящее время принята классификация антиартрозных препаратов по Leguesne M. et al. (1994) [10], подразделяющая их на 3 группы:

1) симптоматические препараты быстрого действия;

2) симптоматические препараты замедленного действия (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis – SYSDAOA);

3) препараты, модифицирующие структуру хряща. Однако проблема предотвращения прогрессирования потери хряща («модификация структуры хряща») при ОА до сих пор остается нерешенной.

Новое направление в лечении ОА основано на применении препаратов второй группы, к которым относятся естественные компоненты хрящевого межклеточного вещества – гиалуроновая кислота, глюкозаминсульфат и хондроитин сульфат (ХС) [2, 5, 6, 16, 27, 36]. Предполагается, что эти препараты могут оказывать не только симптоматическое действие (уменьшение боли, улучшение функции сустава), но при длительном приеме замедлять прогрессирование ОА. К препаратам данной группы относятся: структум, дона, алфлутоп, терафлекс, действующим компонентом которых является ХС [3, 7, 13, 14, 17, 18, 19, 24].

В экспериментальных работах было показано, что они обладают способностью ингибировать протеолитические ферменты, стимулировать синтез протеогликанов хондроцитами и гиалуроновой кислоты сино-

виоцитами, улучшать реологические свойства синовиальной жидкости [6, 11, 21, 23, 26, 32, 34]. Однако большинство рандомизированных, плацебо-контролируемых двойных слепых клинических исследований, проведенных в мире, оказались неспособными выявить статистически достоверные отличия в уменьшении болевого синдрома и улучшении функциональных показателей после как пероральной, так и парентеральной терапии глюкозаминогликанами по сравнению с контрольными группами пациентов [28, 32, 33, 35]. Из-за антикоагуляционного действия их назначение противопоказано при состояниях с повышенным риском кровотечений, а содержащиеся в них биологические вещества могут вызывать развитие аллергических реакций [10, 27, 36]. Кроме этого, принимая во внимание вышеупомянутый факт развития у больных ОА аутоиммунного процесса по типу гиперчувствительности замедленного типа на компоненты хрящевого матрикса, назначение данных лекарственных средств пациентам с исходно высоким уровнем антител к гликозаминогликанам может привести к обострению, то есть развитию вторичного синовита, и поэтому целесообразность их применения остается дискуссионной [11, 29, 30, 31, 35].

Одним из перспективных современных направлений медикаментозного воздействия, которое также можно отнести к группе SYSADOA, является селективная цитокино-терапия, широко применяемая в настоящее время в онкологии и ревматологии [10, 12]. С целью селективной иммунокоррекции включается в комплекс лечебных мероприятий у больных ОА коленного сустава препарат «Циклоферон», относящийся к низкомолекулярным синтетическим индукторам интерферона, который способствует нормализации интерферонового статуса и приводит к улучшению результатов лечения [15, 16].

К этой же категории препаратов можно отнести энзимы. Механизм действия этих препаратов заключается в том, что экзогенные протеиназы, взаимодействуя в крови с  $\alpha_2$ -макроглобулином, влияют на метаболизм биологически активных веществ, выделяющихся в очаге воспаления. Они оказывают противоотечное и противовоспалительное действие, особенно при хронических воспалительных заболеваниях, протекающих с нарушением микроциркуляции. Улучшение микроциркуляции обусловлено их фибринолитическим действием, а также способностью повышать активность тканевого активатора плазминогена, угнетаемого вследствие наличия хронического воспалительного процесса [10, 28].

На сегодняшний день на международном фармацевтическом рынке они представлены препаратами: вобэнзим, флогэнзим. Клинический опыт лечения больных с ОА с использованием Флогэнзима и Вобэнзима в комбинации с НПВП и хондропротекторами доказал эффективность, безопасность и хорошие отдаленные результаты комбинированной фармакотерапии. К достоинствам этих препаратов можно отнести то, что они хорошо переносятся больными даже при использовании больших доз и при длительном лечении, а также имеют минимальные побочные эффекты. Для их назначения имеется небольшое количество противопоказаний, кроме того, их можно успешно комбинировать с другими препаратами немедленного действия. Основным недостатком энзимных препаратов является относительно высокая стоимость лечения [10].

Существует ряд препаратов, предназначенных для замещения синовиальной жидкости. Вопрос об их месте в классификации антиартрозных препаратов по Leguesne M. et al. (1994) [10] (II или III группа) остается предметом дискуссии. В эту группу входят: синвиск, остеонил, нолтрекс, ферматрон, ортовиск, диасинол [1, 4, 8, 9].

Механизм их действия заключается в физическом разведении соприкасающихся и трущихся поверхностей сустава путем увеличения вязкости и упругости синовиальной жидкости [10, 29], декомпрессии болевых окончаний и противовоспалительном действии путем адсорбции и инактивации ферментов воспаления и протеолиза [1, 4].

К их достоинствам можно отнести небольшое количество противопоказаний, выраженный противовоспалительный и анальгетический эффект, улучшение функций сустава. По мнению ряда авторов [8, 9, 10, 20], они являются существенной альтернативой НПВС и глюкокортикоидам. Но они обладают таким недостатком, как высокая стоимость.

Резюмируя вышеизложенное, можно прийти к заключению, что, несмотря на широкий арсенал медикаментозных препаратов, лечение больных с I-II стадией ОА коленного сустава остаётся весьма сложной задачей. Причина этого заключается в том, что:

- они противопоказаны немалому количеству больных, либо в процессе их использования развиваются неблагоприятные побочные эффекты;
- требуют продолжительного курсового применения, зачастую не обеспечивая длительной ремиссии заболевания;
- обладают высокой стоимостью и это делает их недоступными для большинства населения РФ.

Таким образом, разработка дешевых высокоэффективных отечественных препаратов, предназначенных для лечения ОА, является актуальной задачей, стоящей перед российскими фармакологами.

### Список литературы

1. Агибаева Ж.Б., Иванова Р.Л. Оценка эффективности внутрисуставного введения препарата «Нолтрекс» у больных гоноартрозом // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 3. – С. 5.
2. Алексеева Л.И. Медикаментозное лечение остеоартроза // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 22. – С. 996–1002.
3. Алексеева Л.И. Результаты применения препарата «Арта» при гоноартрозе // Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 2. – С. 45–47.
4. Беленький Л.Г. Сравнение эффективности двух курсовых доз (3 и 5 инъекций) гиалуроната (остенил) в лечении гоноартроза // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 3. – С. 17.
5. Везикова Н.Н. Влияние хондропротективной терапии на качество жизни больных с остеоартрозом // Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 2. – С. 74.
6. Везикова Н.Н. Распространенность остеоартроза в Республике Карелия и эффективность симптомомодифицирующих препаратов замедленного действия в терапии заболевания // Медицинский академический журнал. – 2003. – Т. 3, № 4. – С. 71–76.
7. Великанова А.Б., Поддубный Д.А. Эффективность препарата ДОНА при остеоартрозе // Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 2. – С. 125.
8. Загородний Н.В. Внутрисуставная и периартикулярная терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата. – М.: Изд-во РУДН, 2001. – 48 с.
9. Злобина Т.И. Оценка эффективности остенила в лечении гоноартроза при трехмесячном наблюдении // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 3. – С. 47.
10. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз. Практическое руководство. – Киев: Морнион, 2003. – 448 с.
11. Коваленко Е.А. Взаимосвязь уровня антител к глюкозамингликанам хряща у больных остеоартрозом с эффективностью лечения хондропротекторами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 1997. – 23 с.
12. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Новые возможности лечения цитокинами: иммуноцитокнины в локальной иммунокоррекции // International journal immunorehabilitation. – 1997. – № 6. – С. 57–60.
13. Кормильцева Е.А. Опыт применения хондроитинсульфата при гоноартрозе и коксартрозе // Научно-практическая ревматология. – 2000. – № 4. – С. 59.
14. Корнилов Н.В., Редько К.Г., Корнилов Н.Н. Применение высокомолекулярных производных гиалуроновой кислоты в лечении деформирующего артроза коленного сустава // Ученые записки СПбГМУ им. академика И.П. Павлова. – 2002. – Т. 9, № 2. – С. 26–27.
15. Корнилов Н.Н. Применение препарата «Циклоферон» при дегенеративно-дистрофических заболеваниях коленного сустава: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1999. – 20 с.
16. Корнилов Н.Н., Новоселов К.А., Корнилов Н.В. Современные взгляды на этиопатогенез, принципы диагностики и консервативную терапию дегенеративно-дистрофических заболеваний коленного сустава // Травматология и ортопедия России. – 2002. – № 2. – С. 47–59.
17. Коршунов Н.И. Клиническая и инструментальная оценка влияния «Алфлутопа» на состояние хрящевых и костных структур у больных с гоноартрозом // Научно-практическая ревматология. – 2003. – № 2. – С. 59.

18. Лукина Г.В. Алфлутоп в терапии остеоартроза // Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 3. – С. 1–3.
19. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Хондропротективный препарат алфлутоп в лечении остеоартроза // Научно-практическая ревматология. – 2001. – № 2. – С. 51–53.
20. Лучихина Л.В. Гиалуронат натрия и гилан G-F 20 в лечении артроза – долгосрочное наблюдение // Научно-практическая ревматология. – 2000. – № 4. – С. 67.
21. Миронов С.П. Остеоартроз: современное состояние проблемы // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2000. – № 2. – С. 96–99.
22. Насонова В.А. Итоги многоцентрового клинического исследования препарата структум в России // Терапевтический архив. – 2001. – Т. 73, № 11. – С. 84–87.
23. Сергиенко А.В., Ивашев М.Н. Фармакологическое изучение алфлутопа, как хондропротектора в эксперименте // Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 2. – С. 140.
24. Цветкова Е.С. Современная терапия остеоартроза – патогенетическое обоснование // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 76, № 5. – С. 77–79.
25. Цурко В.В., Хитров Н.А. Остеоартроз // Терапевтический архив. – 2000. – Т. 72, № 5. – С. 62–66.
26. Чичасова Н.В. Гликозамин и хондроитин в лечении остеоартроза // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 23. – С. 1277–1279.
27. Barclay T.S., Tsourounis C., Mc Cart G.M. Glucosamine // The annals of pharmacotherapy. – 1998. – Vol. 32, № 5. – P. 574–579.
28. Brandt K.D. Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis. Professional Communication. – New York: Williams and Wilkins, 2000. – 304 p.
29. Creamer P., Hochberg M.C. Osteoarthritis // Lancet. – 1997. – Vol. 350, № 9076. – P. 503–509.
30. Leeb B.F. A meta-analysis of chondroitinsulfate in the treatment of osteoarthritis // Osteoarthritis and cartilage. – 1999. – Vol. 7, № 1. – P. 130.
31. Leeb B.F. A Metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of Osteoarthritis // The journal of rheumatology. – 2000. – Vol. 27, № 1. – P. 205–211.
32. Mc Alindon T.E. Glucosamin and chondroitin for the treatment of osteoarthritis. A systematic quality assessment and meta-analysis // The journal of American Medical Association. – 2001. – Vol. 286, № 18. – P. 247–248.
33. Mc Alindon T.E. Glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis. A systematic quality assessment and meta-analysis // The journal of American Medical Association. – 2000. – Vol. 283, № 15. – P. 1469–1475.
34. Mc Alindon T.E. Glucosamine for Osteoarthritis: dawn of a new era? // Lancet. – 2001. – Vol. 357, № 9267. – P. 1469–1475.
35. Michel B.A. Chondroprotection through Chondrosulf: the Zurich study // Annals of the rheumatic diseases. – 2002. – Vol. 61, № 2. – P. 116.
36. Pavelka K. Glucosamin sulfate and delay of progression of knee osteoarthritis // Archives internal medicine. – 2002. – Vol. 162, № 18. – P. 2113–2123.

### Рецензенты:

Прокопьев Н.Я., д.м.н., профессор, профессор ГОУ ВПО «Тюменский государственный университет» Министерства образования и науки РФ, г. Тюмень;

Скрябин Е.Г., д.м.н., профессор, профессор кафедры ГОУ ВПО «Тюменская государственная академия» Минздравсоцразвития РФ, г. Тюмень.