

## Остеоартрит в практике врача-терапевта: алгоритм диагностики и выбора терапии

О.М. ДРАПКИНА<sup>1</sup>, И.А. СКРИПНИКОВА<sup>1</sup>, Р.Н. ШЕПЕЛЬ<sup>1</sup>, А.Н. КАБУРОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Остеоартрит (ОА) признан одним из наиболее распространенных и социально значимых дегенеративных заболеваний суставов, часто приводящих к инвалидности. Факторы риска ОА включают пожилой возраст, ожирение, повреждения и заболевания суставов, профессиональные и спортивные нагрузки, дефицит эстрогенов у женщин. Несмотря на значимые достижения в понимании механизмов развития ОА, отсутствуют эффективные методы, способные сохранять структуру хряща и значительно предотвращать прогрессирование заболевания. Клиническая картина ОА имеет свои особенности и должна быть хорошо идентифицируема врачами. Существует обширная база данных о возможностях современного лечения ОА, включая нефармакологические подходы, топические препараты, хондропротекторы, противовоспалительные и обезболивающие препараты, хирургические методы. Для объединения современных данных о заболевании в единую структуру, доступную для использования специалистами терапевтического профиля, создан алгоритм диагностики и лечения ОА, который более детально разбирается в статье.

*Ключевые слова:* остеоартрит, нестероидные противовоспалительные препараты, алгоритм, лечение, симптоматические медленно действующие препараты.

## Osteoarthritis in internists' practice: the diagnostic and treatment algorithm

O.M. DRAPKINA<sup>1</sup>, I.A. SKRIPNIKOVA<sup>1</sup>, R.N. SHEPEL<sup>1</sup>, A.N. KABUROVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation), Moscow, Russia

Osteoarthritis (OA) is known to be one of the most prevalent and socially significant degenerative joint diseases, often leading to disability. The risk factors of OA include aging, obesity, joint injury and other joints diseases, professional sports or estrogen deficiency in women. Despite the remarkable improvements in understanding the mechanisms underlying the OA development there is the lack of effective methods capable of preserving the cartilage structure and markedly prevent the disease progression. Clinical signs and symptoms of OA have their distinctive features and should be well-recognized by the clinicians. There is a broad number of treatment possibilities, including non pharmacological approach, topical and chondroprotective therapy, anti-inflammatory and anesthetic medications, surgical methods. In order to summarize and structure the latest data in OA and make it available to use among internists the diagnostic and treatment algorithm was developed and will be discussed in details in this paper.

*Key words:* osteoarthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, algorithm, treatment, symptomatic slow-acting drugs.

Остеоартрит (ОА) представляет собой группу дегенеративно-воспалительных заболеваний суставов, в основе которых лежит прогрессирующее морфологическое изменение всех их компонентов (хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц). Этот комплекс изменений приводит к развитию специфических для данного заболевания симптомов, снижению функциональных возможностей и качества жизни больного [1]. В связи с отсутствием способности суставного хряща к регенерации ОА остается одним из наиболее трудно поддающихся полноценному лечению заболеваний суставов. Неутраченный интерес к ОА во многом связан с широкой распространенностью данной патологии и высокой социальной значимостью из-за риска снижения тру-

доспособности и преждевременной инвалидности пациентов [2]. По официальным данным, на территории России диагностировано 3 млн 700 тыс. случаев ОА. Вызывает тревогу факт прироста первичной заболеваемости ОА [3]. По данным Минздрава России, наблюдается ежегодное увеличение впервые диагностированных случаев этой патологии: 650,5 случая на 100 тыс. населения в 2011 г. по сравнению с 665,1 тыс. случаев на 100 тыс. населения в 2012 г. [4]. Аналогичную озабоченность вызывают результаты, представленные ВОЗ: среди пожилых людей более 40% населения страдают ОА, 80% испытывают затруднения в движении суставов, а 25% утратили способность к повседневной деятельности [5]. Остеоартрит признан наиболее распространенным заболеванием суставов, связанным с болевым синдромом и инвалидностью. Согласно прогностическим данным, ориентированным на популяцию США, к 2020 г. 25% взрослого населения будут страдать ОА, и это заболе-

вание станет главной причиной ограничения физической активности среди лиц старше 40 лет [6]. Хотя, по устоявшимся представлениям, ОА рассматривается в большинстве случаев как заболевание старшего возраста, все чаще начальные признаки дегенерации суставов определяются у молодых людей. Например, клинически определяемые признаки ОА как минимум одного сустава выявляют у 13,9% американцев в возрасте от 25 лет [7]. По данным, озвученным на Европейском конгрессе ревматологов в 2003 г., риск нетрудоспособности в результате ОА коленных суставов приравняется к риску вследствие кардиоваскулярных заболеваний [8]. Лечение ОА ассоциируется с внушительными инвестициями в связи с прогрессирующим течением болезни, необходимостью непрерывной терапии на протяжении многих лет, высокой стоимостью госпитализаций и оперативного лечения [9].

### Этиология и патогенез поражения суставов при остеоартрите

Согласно современной клинической классификации выделяют:

- первичный ОА, развивающийся в интактных периферических суставах (коленные, тазобедренные, суставы кистей и стоп, позвоночника, другие суставы);
- вторичный.

Последний возникает в результате травмы, эндокринных заболеваний (акромегалия, гиперпаратиреоз), дисплазии соединительной ткани, метаболических нарушений (гемохроматоз, подагра) и других заболеваний опорно-двигательного аппарата (ревматоидный артрит, инфекционные артриты, асептические некрозы костей). Первичный ОА может быть локализованным и генерализованным, когда поражены три суставные группы и более.

В 2014 г. OARSI были предложены фенотипы ОА.

1. По количеству пораженных суставов: ОА коленных суставов и генерализованный ОА.

2. По наличию коморбидных состояний: с умеренным коморбидным риском (пожилой возраст, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, другие сердечно-сосудистые заболевания, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта) и высоким коморбидным риском (инфаркт миокарда или мозговой инсульт в анамнезе, хроническая болезнь почек, кровотечения из острых эрозий и язв желудочно-кишечного тракта) [10].

Суставной хрящ является типичной гиалиновой хрящевой тканью, покрывающей контактные поверхности костей и служащей основополагающей структурой суставов. Благодаря особым свойствам здоровый хрящ позволяет суставным поверхностям осуществлять плавные скользящие движения и тем самым снижает нагрузку на суставы. Суставной хрящ представлен бессосудистой структурой, не содержащей также нервных окончаний. Он состоит преимущественно из хондроцитов и внеклеточного матрикса, последний включает коллаген II типа и протеогликаны (гликозамингликаны), которые способствуют распределению нагрузки, стабилизации матрикса и поддерживают микроструктуру здорового хряща [11]. Считается, что низкая способность к регенерации связана с низким уровнем кровоснабжения и метаболической активности ткани хряща. Микроскопическая картина хряща при ОА характеризуется снижением содержания коллагеновых волокон и протеогликанов. Это выражается в изменении структуры экстрацеллюлярного матрикса и следующим за этим нарушением его биомеханических свойств. Таким образом, снижение

уровня гликозамингликанов выражается в потере устойчивости матрикса к воздействию механической нагрузки, что приводит к повышенной чувствительности поверхности хряща к повреждению. Патологические изменения, способствующие развитию ОА, также имеют место быть и в хондроцитах. Расположенные в поверхностных слоях хондроциты организуются в кластеры, тогда как в глубоких и кальцифицированных слоях они подвергаются апоптозу [12]. Активируется синтез широкого спектра провоспалительных цитокинов, индуцирующих воспаление: интерлейкинов (IL-1, -6, -8, -17, -18), трансформирующего фактора роста- $\beta$ , инсулиноподобного фактора роста-1, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , простагландина  $E_2$ , лейкотриена B<sub>4</sub>. Кроме того, под действием провоспалительных цитокинов хондроциты синтезируют и высвобождают ферменты, включая матриксную металлопротеиназу-13 (MMP-13) и ADAMTS5, разрушающие матрикс, что в итоге приводит к нарушению баланса между синтезом и деградацией компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Наличие воспалительного компонента вносит дополнительный вклад в усиление деградации ткани хряща. Биохимические и биомеханические изменения вместе нарушают гомеостаз в хрящевой ткани и играют роль в патогенезе ОА, что приводит к сужению суставной щели, болевому синдрому и снижению функции (рис. 1) [13]. Помимо дегенерации хряща в патологический процесс обычно вовлекаются все структуры сустава. Нередко встречаются патологическая гипертрофия и кальцификация тканей сустава. По краям суставных поверхностей происходит разрастание костной ткани с формированием остеофитов. Склероз субхондральной кости, повреждение менисков, воспаление синовиальной мембраны развиваются в связи с механическими изменениями и способствуют снижению функциональных возможностей сустава [14]. Исходя из описанного патогенеза, основополагающими направлениями в поддержании структуры хряща и сохранения функциональной активности сустава признаны коррекция воспаления и болевого синдрома, регуляция гомеостаза хондроцитов и активация синтеза хрящевой ткани.

### Клиническая картина и алгоритм диагностики при остеоартрите

Диагностическая концепция строится на основании анализа характерных жалоб, данных анамнеза, оценки факторов риска, физикального осмотра, лабораторного и инструментального (чаще рентгенологического) обследования (рис. 2). Наиболее часто при ОА в дегенеративный процесс вовлекаются тазобедренные, коленные, голеностопные, дистальные межфаланговые суставы пальцев рук. Основные жалобы больного заключаются в нижеследующем [15].

1. Болевые ощущения в пораженных суставах:

— в начальных стадиях возникают при нагрузке (в отличие от воспалительных артропатий, при которых боль нарастает в покое);

— утихают по мере привыкания к нагрузке;

— вновь усиливаются при длительной нагрузке.

Возникновение боли не связывают с поражением непосредственно хряща, поскольку он лишен нервных окончаний, но объясняют патологическими изменениями в периазартрикулярных тканях: трабекулярными микропереломами, костным венозным застоем, внутримедуллярной гипертонией, повышением давления на субхондральную кость, спазмом околоуставных мышц, изменением внутрисуставных связок и раздражением окружающих тканей остеофитами.

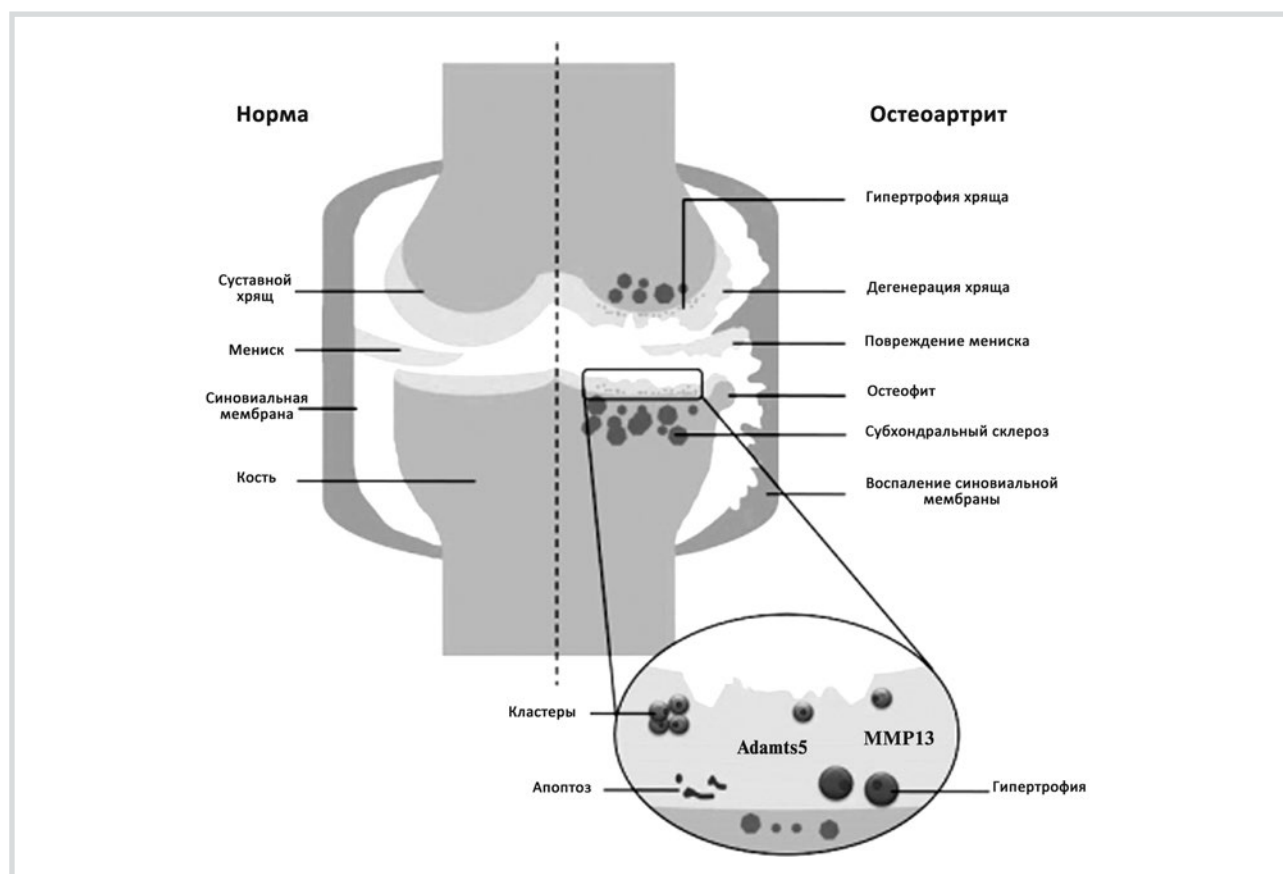


Рис. 1. Патогенез дегенеративных изменений суставного хряща при ОА [14].

Fig. 1. Pathogenesis of degenerative changes in articular cartilage in OA [14].

2. Ощущение утренней скованности в пораженных суставах, описываемое как «феномен геля». Имеет кратковременный характер и, в отличие от воспалительных артритов, обычно продолжается не более 20 мин.

3. Ограничение активных и пассивных движений в суставе.

4. Атрофия мышц из-за вынужденного ограничения функции конечности, что дополнительно усугубляет прогрессирование ОА и увеличивает нагрузку на пораженный сустав.

5. Деформации суставов в виде изменения оси конечности (варусная или вальгусная деформация коленных суставов), увеличения в размерах или развития патогномичных для ОА мелких суставов кисти узловатых образований в области дистальных межфаланговых суставов (узелки Гебердена) или проксимальных межфаланговых суставов (узелки Бушара).

6. Крепитация в суставах при движении, связанная с нарушением конгруэнтности суставных поверхностей.

7. Заклинивание (блокада) сустава: внезапная резкая боль с почти полной невозможностью движений в суставе, что объясняется ущемлением суставного детрита между суставными поверхностями.

8. Дефигурация сустава и развитие реактивного синовита. Может возникать при присоединении воспалительного компонента. Отмечается припухлость вследствие появления воспалительного выпота, что сопровождается внезапным усилением боли и утренней скованности в по-

раженном суставе, локальном увеличении температуры. В тяжелых случаях возможно развитие тендобурсита — воспаления сумки в месте прикрепления сухожилия с локальной или иррадиирующей по ходу мышцы болезненностью.

В процессе общения с больным необходимо обращать внимание на факторы риска ОА, которые делятся на генетические (женский пол, дефекты гена коллагена II типа, врожденные заболевания костей и суставов, врожденная дислокация бедра, дисплазия вертлужной впадины, изменение естественных изгибов позвоночника, плоскостопие, гипермобильность суставов) и приобретенные (пожилой возраст, ожирение, слабость мышц, дефицит эстрогенов, предшествующее повреждение или другие заболевания суставов). Их учет впоследствии будет актуален при лечении и профилактике прогрессирования патологического процесса. Хотя отдаленный прогноз при ОА бывает трудно определить у конкретных больных, выделен ряд маркеров неблагоприятного прогноза и прогрессирования ОА, на которые клиницисту стоит обращать пристальное внимание:

- утренняя скованность более 30 мин;
- возраст более 65 лет;
- ночные боли в суставах;
- упорный болевой синдром (по ВАШ более 60 мм в покое);
- ухудшение качества жизни (усиление болевого синдрома) за последние полгода;
- отек костного мозга и изменения в субхондральной кости при магнитно-резонансной томографии (МРТ) [16].

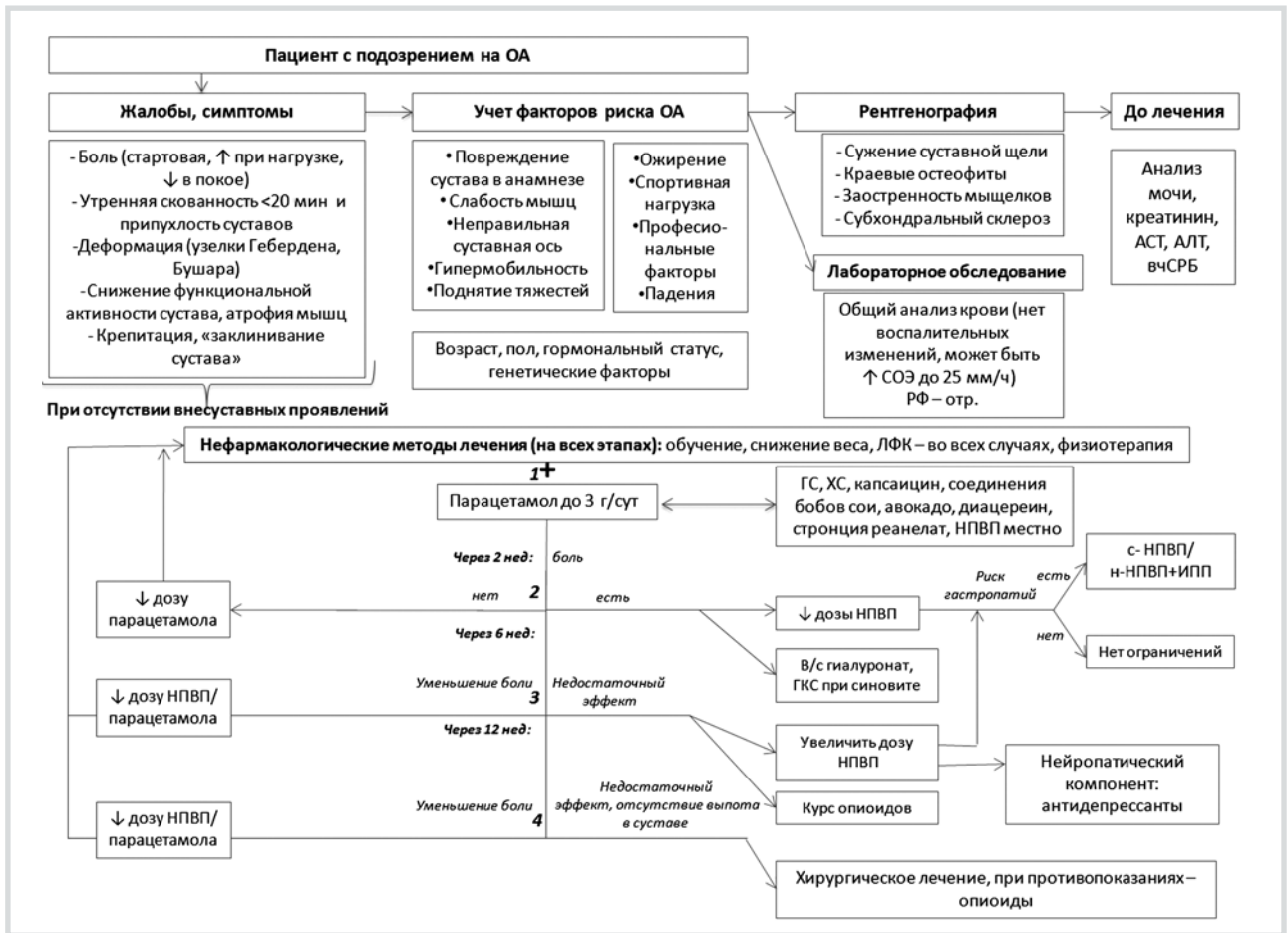


Рис.2. Диагностика ОА и пошаговый подход к выбору терапии.

Примечание. Здесь и на рис. 3: n-НПВП – неселективные НПВП, ус-НПВП – умеренно селективные НПВП, с-НПВП – селективные НПВП, ССО – сердечно-сосудистые осложнения, ИПП – ингибиторы протонной помпы, ГС – глюкозамина сульфат, ХС – хондроитина сульфат, вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, РФ – ревматоидный фактор, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаргатаминотрансфераза.

Fig. 2. Diagnosis of OA and stepwise approach to treatment.

Notes for fig. 2, 3: n-NSAIDs – nonselective nonsteroid anti-inflammatory drugs, ms-NSAIDs – moderately nonselective nonsteroid anti-inflammatory drugs, s-NSAIDs – selective nonsteroid anti-inflammatory drugs, CVC – cardiovascular complications, PPIs – proton pump inhibitors, GS – glucosamine sulphate, CS – chondroitin sulphate, hsCRP – high sensitive C-reactive protein, RF – rheumatoid factor, ESR – erythrocyte sedimentation rate, ALT – alanine aminotransferase, AST – aspartate aminotransferase.

Стоит отметить, что в отличие от прочих воспалительных заболеваний суставов, внесуставные проявления для ОА нехарактерны [17].

При лабораторном обследовании обычно не выявляют ревматоидный фактор и воспалительные изменения в клиническом анализе крови. При реактивном синовите может наблюдаться умеренное повышение СОЭ и С-реактивного белка. Исследование синовиальной жидкости оправдано только при симптомах синовита и для дифференциальной диагностики. Для ОА наиболее характерно отсутствие воспалительных признаков в синовиальной жидкости с концентрацией лейкоцитов менее 2000 мм<sup>3</sup>. До начала медикаментозного лечения целесообразно выполнить биохимический анализ крови и оценить уровни креатинина и сывороточных трансаминаз для выявления возможных противопоказаний к назначению лекарственных препаратов и дальнейшей оценки побочных эффектов [18].

Использование комплексного подхода в инструментальной диагностике перспективно с точки зрения ранней диагностики, оценки прогноза и выбора тактики дальнейшего ведения больного. Наиболее широко применяемым

и доступным методом инструментальной диагностики ОА является стандартная рентгенография. Выделяют обязательные (сужение суставной щели, субхондральный остео-склероз, остеофиты) и необязательные (костные эрозии, кистовидные просветления кости, вывихи и подвывихи суставов, обызвествление хряща) признаки ОА. Обязательные признаки позволяют с высокой степенью достоверности диагностировать ОА. Изменения структуры сустава принято классифицировать на четыре рентгенологические стадии по Kellgren—Lawrence (модифицированный вид) [19]:

- 0 стадия – рентгенологических изменений нет;
- I стадия – сомнительные изменения (сужение суставной щели отсутствует или не выражено, формирование остеофитов в виде заострений на краях суставных поверхностей);
- II стадия – минимальные изменения (небольшое сужение суставной щели, маленькие остеофиты на краях суставных поверхностей);
- III стадия – умеренные отчетливые изменения (умеренное сужение суставной щели, множественные умерен-

но выраженные множественные остеофиты, незначительный субхондральный остеоосклероз, небольшие деформации краев суставов и суставных поверхностей);

— IV стадия — выраженные изменения (резко выраженное сужение суставной щели, множественные крупные остеофиты на краях суставных поверхностей, выраженный субхондральный остеоосклероз, разной степени выраженности деформация эпифизов костей, образующих сустав).

Другими важными методами диагностики ОА, особенно при наличии воспалительного компонента и деформации сустава, является ультразвуковое исследование. Так, этот метод может быть оптимальным первым шагом в диагностическом поиске у молодых пациентов с неясным анамнезом и дискомфортом в области коленного сустава. К достоинствам метода относятся доступность, отсутствие рентгеновского излучения и возможность количественно оценить объем суставной жидкости. В ряде случаев возникает необходимость выполнения методик, обладающих большей разрешающей способностью, таких как МРТ. К этим случаям относят наличие интенсивной боли, выраженную ограниченность движений, сомнительные данные рентгенологического исследования [20]. Значимым преимуществом МРТ по сравнению с рентгенографией является отсутствие эффекта суммации, ограничивающего качество визуализации. Кроме того, врач может получить более детальную информацию о состоянии околоуставных тканей. Широкое применение находит использование артроскопии, которая позволяет тщательно провести дифференциальную диагностику различных заболеваний суставов. Так, известно, что для ОА наиболее характерно раннее изменение хряща с последующим и слабо выраженным вовлечением ворсин и синовиальной оболочки, в то время как для подагры, ревматоидного артрита наиболее типичны изменения синовиальной оболочки и ворсинок [21].

Диагноз ОА устанавливают в соответствии с МКБ-10 (шифры М15–М19. Артрозы).

— М15. Первичный генерализованный остеоартроз. М15.1. Узлы Гебердена (с артропатией). М15.2. Узлы Бушара (с артропатией).

- М16. Коксартроз (артроз тазобедренного сустава).
- М17. Гонартроз (артроз коленного сустава).
- М18. Артроз первого запястно-пястного сустава.
- М19. Другие артрозы.

#### **Алгоритм выбора медикаментозной терапии при остеоартрите**

Фокус в лечении ОА направлен на снижение выраженности болевого синдрома, улучшение функции пораженных суставов и качества жизни пациента, предотвращение дальнейшей дегенерации сустава. При этом стоит минимизировать побочные эффекты фармакотерапии и выбирать наиболее благоприятное соотношение польза/риск. Последнее достигается благодаря учету коморбидных состояний и факторов риска осложнений при том или ином медикаментозном лечении. Известно, что наиболее частыми коморбидными патологиями при ОА являются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сосудов, ожирение, сахарный диабет, заболевания желудочно-кишечного тракта. Их распространенность у больных ОА почти в 3 раз выше, чем в общей популяции [22, 23]. Важное место в лечении и профилактике ОА занимают нефармакологические методы лечения: обучение пациентов, коррекция факторов риска развития и прогрессирования заболевания, лечебная физкультура, ортопеди-

ческие приспособления. В последние годы Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита предложило поэтапный подход к ведению пациентов с ОА.

#### *Шаг 1. Парацетамол + медленно действующие симптоматические препараты*

Этот шаг состоит в назначении терапии первой линии для длительного использования, которая улучшит контроль над симптомами ОА. Традиционно рекомендованное начало терапии было связано с назначением парацетамола в дозе не более 3 г/сут на регулярной основе. Не рекомендовано применение парацетамола при значимом поражении печени и хроническом алкоголизме. Принимая во внимание осторожность в отношении побочных эффектов парацетамола, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта и печени, было рекомендовано назначать его на фоне основного лечения медленно действующими симптоматическими препаратами (глюкозамина сульфат 750 мг 2 раза в сутки внутрь или хондроитина сульфат 400 мг 2–3 раза в сутки внутрь). Эффективность последних обеспечивается торможением деструктивного процесса в хрящевой ткани и прогрессирования заболевания. Для них характерна способность влиять на метаболические процессы хрящевой ткани и восстанавливать репаративный потенциал хондроцитов, что обычно наступает после 2–4 нед лечения и продолжается в течение 4–8 нед и более [24]. Медленно действующие симптоматические препараты рекомендованы в качестве длительной терапии, начиная с ранней стадии заболевания ввиду оптимальной переносимости и высокой безопасности. Систематический обзор с анализом тщательно отобранных рандомизированных исследований продемонстрировал выраженный эффект глюкозамина сульфата на функциональный индекс WOMAC. В рандомизированном исследовании было показано, что применение глюкозамина сульфата на 50% уменьшило потребность в эндопротезировании коленного сустава при сравнении с пациентами в группе контроля [25, 26]. При необходимости дополнительной аналгезии в дополнение к парацетамолу и медленно действующим симптоматическим препаратам могут быть назначены локальные формы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), принимая во внимание их кратковременный симптоматический эффект, или капсаицин (наружно 2–3 раза в сутки) [9]. Также одной из опций является применение других медленно действующих симптоматических препаратов, таких как неомыляемые соединения бобов сои и авокадо (300 мг 1 раз в сутки внутрь), диацереин (50 мг 2 раза в сутки внутрь), стронция ранелат (2 г 1 раз в сутки внутрь), однако доказательств их эффективности меньше.

Ранее считали, что парацетамол отличается благоприятным профилем безопасности при оптимальной стоимости [27]. В настоящее время известно, что низкие дозы парацетамола не оказывают выраженного влияния на болевой синдром, а с увеличением суточной дозы растет вероятность серьезных нежелательных явлений, особенно среди лиц пожилого возраста [28]. Последние годы были отмечены появлением новых данных о повышении риска осложнений при приеме парацетамола в дозе более 3 г/сут со стороны желудочно-кишечного тракта, что выражается в увеличении частоты госпитализаций в связи с развитием перфораций желудочно-кишечного тракта, язв и кровотечений, снижении скорости клубочковой фильтрации у женщин [29, 30]. В метаанализе 8 когортных исследований,

включившем более 665 тыс. пациентов, был показан дозозависимый рост риска сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных и почечных осложнений со снижением скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, увеличение смертности у лиц, принимающих парацетамол, по сравнению с теми, кто его не принимал [31]. По вышеперечисленным причинам в 2016 г. лидерами группы ESCEO был изменен статус медленно действующих симптоматических препаратов: они стали первой линией, а парацетамол был рекомендован к использованию короткими курсами при необходимости [32]. Помимо этого, парацетамолу свойственен достаточно мягкий анальгезирующий и противовоспалительный эффект, он уступает НПВП по анальгетическому потенциалу, имеет короткий период действия, что делает необходимым высокую кратность его приема в течение суток. В российском исследовании [33] было показано, что при длительном лечении ОА парацетамол в дозе до 3 г/сут в комбинации с локальной формой кетопрофена оказался менее эффективным, чем прием нимесулида в дозе 200–100 мг/сут, что отражала более выраженная положительная динамика индекса WOMAC в последнем случае. При недостаточной эффективности первого шага с сохранением умеренной/сильной боли показано расширение фармакологической терапии в соответствии со следующими шагами.

*Шаг 2. Пероральные НПВП + внутрисуставные инъекции (гиалуронат/кортикостероиды)*

Центральным звеном являются пероральные НПВП, которые обеспечивают более эффективный контроль боли, но и требуют рационального выбора конкретного представителя группы с учетом побочных эффектов (дозировка представлена в **таблице**) [34]. Они используются в виде периодических или длительных непрерывных курсов, но не постоянно в связи с риском развития нежелательных явлений и малым числом исследований, оценивающих безопасность постоянного приема. При риске желудочно-кишечных осложнений в большинстве случаев стоит в дополнение к НПВП назначать ингибиторы протонной помпы [35]. При существовании противопоказаний к использованию НПВП или сохранении симптомов, несмотря на расширение фармакотерапии, могут быть назначены внутрисуставные инъекции препаратов. Хотя распространено неоднозначное мнение о внутрисуставном введении гиалуроновой кислоты, данные внутривенного числа мета-анализов демонстрируют его преимущество [36]. Важным фактором в пользу применения инъекций гиалуроната считается сохранение эффекта от введения до 6 мес [37]. При выявлении признаков хронического синовита возможно внутрисуставное введение пролонгированных форм глюкокортикостероидов (только в коленный сустав). Кратность применения подобной инъекционной терапии метилпреднизолоном или бетаметазоном не должна превышать 2–3 раз в год, положительный эффект после одной инъекции сохраняется до 1 мес. В клинической практике стоит уделять внимание тому, что в развитии хронического болевого синдрома важную роль играет вовлечение периапартрикулярных тканей, сосудистый, полиневропатический компонент, установление болевого поведения [38]. Деадаптивный спазм скелетных мышц в ответ на боль в дальнейшем приводит к формированию болевых точек и усугублению нарушенной функции сустава. Это обосновывает назначение миорелаксирующих препаратов при определенной клинической картине.

**Дозирование противовоспалительных препаратов, наиболее часто применяемых в лечении ОА**

**Dosage of anti-inflammatory medications most commonly used in OA**

Препарат для приема внутри	Диапазон доз, мг/сут	Кратность приема, раз/сут
Парацетамол	50–3000	до 6
Диклофенак	75–150	1–3
Ибупрофен	1200–2000	3–6
Индометацин	50–150	2–3
Кетопрофен	100–200	2–3
Нимесулид	100–200	1–2
Мелоксикам	7,5–15	1
Целекоксиб	100–200	1–2
Эторикоксиб	60	1

*Шаг 3. Последние попытки медикаментозной коррекции боли: короткие курсы слабых опиоидов, антидепрессантов*

В случае выраженности нейропатической боли патогенетически обосновано воздействие на этот компонент с помощью антидепрессантов, модифицирующих центральное звено передачи болевого импульса [39, 40]. В более тяжелых случаях пациентам с далеко зашедшими стадиями ОА и выраженным болевым синдромом можно рекомендовать слабые пероральные опиоиды. Признана их невысокая, но значимая эффективность в группах пациентов, у которых отсутствовал адекватный ответ на предыдущие уровни терапии [41].

*Шаг 4. Хирургические методы или фармакологические альтернативы*

В случае неэффективности перечисленных мер рассматриваются показания для хирургического лечения в виде эндопротезирования пораженного сустава. Очевидно, что на данном этапе замену сустава рассматривают как наиболее экономически и клинически эффективную стратегию, если предыдущие шаги не были достаточно успешными в повышении качества жизни и функции сустава. Однако данное утверждение по закономерным причинам не имеет подтверждения в рандомизированных контролируемых исследованиях [42]. Альтернативным направлением данного шага в случае, если у пациента имеются противопоказания к хирургической коррекции ОА, остается не что иное, как продолжение коррекции болевого синдрома классическими опиоидами с пероральной или трансдермальной доставкой. Хотя известно, что такая стратегия не всегда приносит оптимальные результаты и очевидна риском нежелательных явлений [27, 43].

Стоит отметить, что в России имеются особенности при выборе анальгетической терапии. Так, в нашей стране слабо выражена практика ступенчатого подхода к обезболивающей терапии, которая заключается в выборе парацетамола в качестве препарата первой линии при боли умеренной интенсивности. Для лечения умеренной или сильной боли врачи отдают предпочтение раннему назначению более эффективных НПВП. Применение опиоидных анальгетиков (включая трамадол), которые в большинстве стран мира занимают позицию одного из важнейших классов анальгетиков, в России при неонкологических заболеваниях сведено к минимуму из-за серьезных административ-

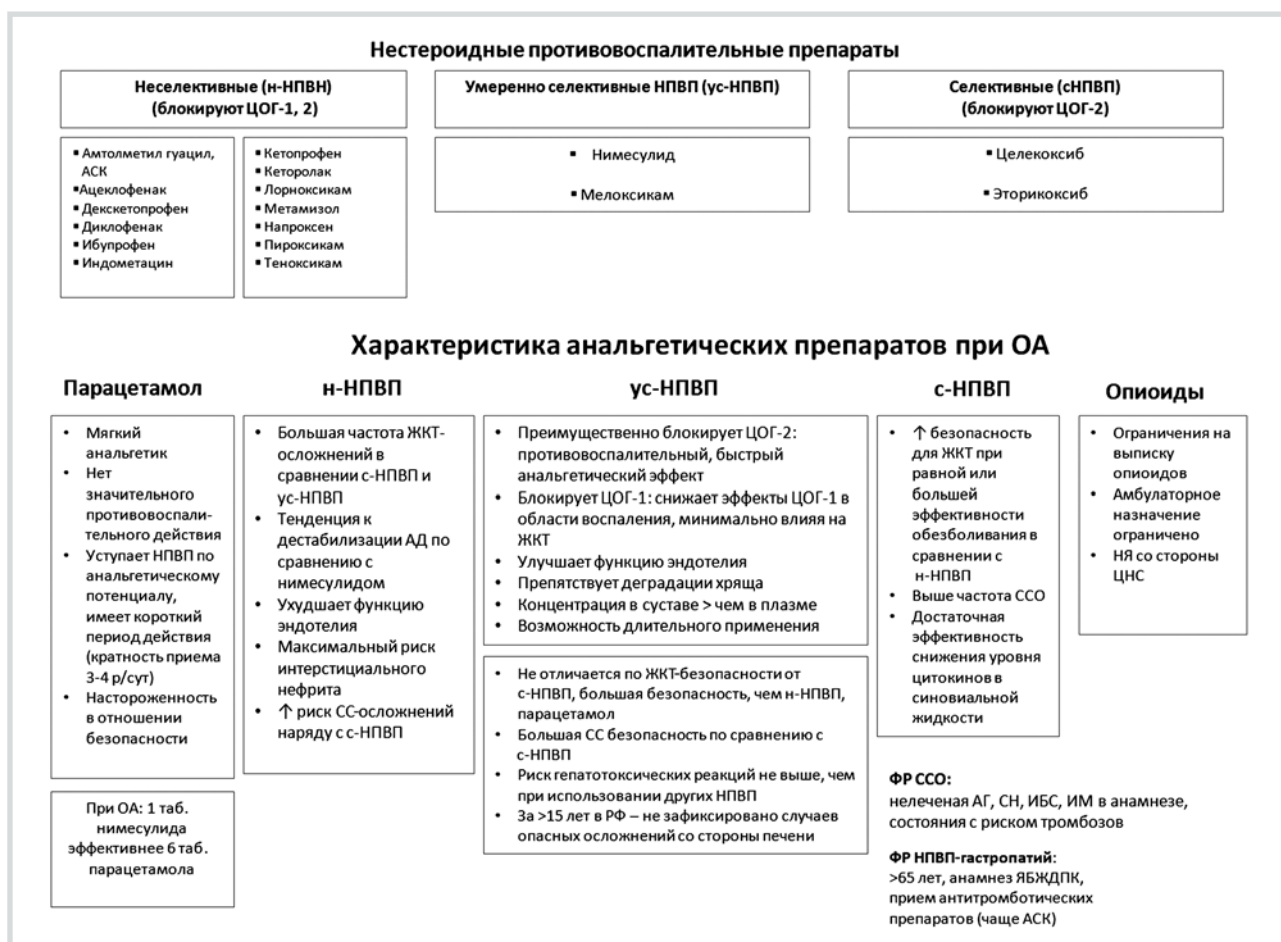


Рис. 3. Классификация НПВП и основы выбора препарата при ОА.

Примечание. АГ — артериальная гипертензия, СН — сердечная недостаточность, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, НЯ — нежелательные явления, ФР — факторы риска.

Fig. 3. Classification of non-steroidal anti-inflammatory drugs in OA.

Notes. AH — arterial hypertension, HF — heart failure, CAD — coronary artery disease, MI — myocardial infarction, AE — adverse effects, RF — risk factors.

ных ограничений и нежелательных реакции со стороны центральной нервной системы [44].

### Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении остеоартрита

В настоящее время не вызывает сомнения, что центральное место в фармакотерапии ОА занимают НПВП (рис. 3). В зависимости от блокирующих свойств по отношению к разным типам циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) среди НПВП выделяют неселективные ингибиторы ЦОГ-1,2 (кетопрофен, диклофенак, ибупрофен, индометацин, кеторолак и т.д.), которые в терапевтических дозах блокируют обе изоформы фермента, и селективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб и эторикоксиб). Ряд экспертов рекомендуют также выделять умеренно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид и мелоксикам).

Существуют четкие отличия между функционированием изоформ ЦОГ. Так, ЦОГ-1 участвует в синтезе простагландинов, регулирующих нормальную физиологию большинства клеток, в частности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в то время как ЦОГ-2 вовлечена в синтез воспалительных простагландинов, ответственных за воспаление и пролиферацию клеток. Согласно современной концепции, противовоспалительное

действие НПВП обусловлено их способностью ингибировать ЦОГ-2, тогда как наиболее клинически значимые побочные эффекты (поражение слизистой оболочки ЖКТ, нарушение функции почек, агрегации тромбоцитов), связаны с подавлением активности ЦОГ-1 [44]. Обращая внимание на параметры анальгетической и противовоспалительной эффективности, врачу важно не упустить данные о переносимости и безопасности препарата как со стороны ЖКТ, так и сердечно-сосудистой системы.

В рандомизированных клинических исследованиях [46, 47] подтвержден факт, что помимо риска эрозивно-язвенного поражения ЖКТ, хорошо известного для неселективных НПВП, эти препараты способны приводить к дестабилизации АД из-за влияния на синтез простагландинов почек и снижать эффективность многих антигипертензивных средств. Разработка высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 была призвана снизить частоту нежелательных реакций со стороны ЖКТ. Селективные НПВП обладают более выраженной безопасностью, чем неселективные, в отношении развития желудочно-кишечных осложнений. Они в 2 раза реже становятся причиной язв и кровотечений из верхнего отдела пищеварительного тракта и перфораций язв желудка и двенадцатиперстной кишки, поражения тонкого кишечника. По данным одного из ретроспективных

исследований 810 пациентов ревматологического профиля, сравнившего с-НПВП целекоксиб и ус-НПВП (нимесулид и мелоксикам), было выявлено, что частота выявления эрозивно-язвенных поражений ЖКТ при эндоскопическом исследовании у всех трех групп не различалась. Существуют данные, что безопасность селективных НПВП в отношении рецидивов желудочно-кишечного кровотечения, приравнивается к использованию неселективных НПВП в комбинации с ингибиторами протонной помпы. Несмотря на достаточно успешное решение проблемы безопасности в отношении развития язвенных поражений ЖКТ, на практике пришлось столкнуться с новым вызовом — риском побочных эффектов разной степени выраженности со стороны сердечно-сосудистой системы: от дестабилизации АД до острых событий (инфаркт миокарда, мозговая ишемия), что особенно актуально при использовании высоких доз и длительном лечении. Первое крупное исследование [48], в котором сравнили безопасность напроксена и рофекоксиба, показало, что достоверно чаще инфаркт миокарда диагностировался в группе лиц, принимавших рофекоксиб, чем напроксен (0,4% против 0,1%). Важно, что не удалось обнаружить связи инфаркта миокарда с предшествующей артериальной гипертензией, смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний или ишемическими расстройствами в бассейне мозговых артерий. Еще более очевидные данные, обосновывающие необходимость с осторожностью относиться к сердечно-сосудистому риску при приеме высокоселективных НПВП, были получены в ходе плацебо-контролируемых исследований. Их результаты продемонстрировали близкое к двукратному повышению риска инфаркта миокарда и инсульта в группе, принимавшей коксиб, по сравнению с группой плацебо ( $p=0,008$ ) [49]. В связи с настороженностью в аспекте сердечно-сосудистой безопасности при применении диклофенака, ибупрофена и коксибов рабочая группа ESCO рекомендует избегать применения высоких доз этих препаратов у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском [50].

Сбалансированными свойствами в отношении безопасности сердечно-сосудистой системы и ЖКТ обладают умеренно селективные блокаторы ЦОГ-2 при высокой анальгетической и противовоспалительной эффективности. Типичными представителями этой группы средств являются нимесулид и мелоксикам. Доступны данные, что наибольшей безопасностью отмечены НПВП с высокой скоростью всасывания и выведения из организма, что характерно, в частности, для нимесулида. Другой благоприятной химической особенностью молекулы нимесулида признаны его щелочные свойства, создающие препятствие при проникновении в слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ. Это снижает риск ее контактного раздражения. Известна способность препарата проникать в очаги воспаления и накапливаться в них, локально поддерживая большую концентрацию действующего вещества, чем в плазме крови [51]. Главный эффект умеренно селективных НПВП связан с блокадой ЦОГ-2, которая интенсивно синтезируется клетками в очагах поражения и воспаления с образованием простагландинов — ключевых медиаторов воспаления. Будучи НПВП с умеренной селективностью, в терапевтических концентрациях нимесулид в 5—50 раз активнее ингибирует ЦОГ-2, чем ЦОГ-1 [52]. Примечательно, что и продолжительность воздействия на ЦОГ-2 оказывается намного дольше, чем на ЦОГ-1. Это своеобразие выражается в низкой частоте регистрации нежелательных явлений со стороны ЖКТ и высокой сердечно-сосу-

дистой безопасности [53, 54]. Следует помнить и о роли ЦОГ-1 в воспалительном каскаде. По этой причине локальное воздействие на ЦОГ-1 в очаге воспаления рассматривают как благоприятный аспект действия нимесулида. Таким образом, этот препарат с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2 относительно мало воздействует на ЦОГ-1 слизистых оболочек верхних отделов ЖКТ, но способен эффективно блокировать последнюю в месте воспаления, снижая интенсивность повреждения тканей [55]. Кроме того, в одной из пилотных работ были очерчены предпосылки хондропротективного действия нимесулида на фоне снижения уровня MMP-3 и MMP-8 в сыворотке крови и замедления дегградации хряща при ОА [56]. Показано, что от представителей умеренно селективных НПВП можно ожидать не только опосредованного блокадой ЦОГ влияния на воспаление и болевой синдром. Так, в научной литературе [55] описано, что этот препарат способствовал подавлению ключевых звеньев дегградации хряща за счет снижения образования активных форм кислорода, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , снижения гемостаза нейтрофилов и ингибирования апоптоза хондроцитов. Интерес вызывает нарастание эффекта нимесулида в зависимости от продолжительности приема, имеющее линейный характер. Одновременно с этим симптом-модифицирующее действие парацетамола за время исследования оставалось вблизи исходного уровня. Это поддерживает обсуждение среди специалистов способности нимесулида быть причастным к влиянию на прогрессирование заболевания ввиду его противовоспалительного эффекта и способности снижать активность MMP, играющих одну из ключевых ролей в дегградации суставного хряща [56]. Для умеренно селективных НПВП характерна высокая безопасность в отношении гастроинтестинальных побочных эффектов по сравнению с неселективными НПВП: побочные реакции со стороны ЖКТ имели место у 10,4% участников исследования, использовавших нимесулид, что в 2 раза меньше, чем у лиц, принимавших пироксикам, кетопрофен или диклофенак. При сравнительном анализе влияния нимесулида и диклофенака на функцию эндотелия у пациентов с ОА и артериальной гипертензией показано, что неселективный ингибитор ЦОГ-2 диклофенак достоверно ухудшает функцию эндотелия. Влияние нимесулида на повышение АД у лиц без или с артериальной гипертензией оказалось менее выраженным, чем у диклофенака. Существуют данные [57], что применение веществ с большей селективностью в отношении ЦОГ-2, в частности нимесулида, положительно сказывается на состоянии эндотелия. В отдельных странах мира озабоченность рисками побочных явлений со стороны печени при приеме нимесулида стала причиной запрета его использования. Несмотря на эту настороженность, в крупном европейском исследовании, базирующем свои выводы на анализе 400 тыс. пациентов, использовавших НПВП, не продемонстрировано значимых отличий нимесулида от других препаратов этой группы (например, диклофенака и ибупрофена) в отношении гепатотоксичности [58]. Анализ причин экстренной трансплантации печени более чем у 9 тыс. пациентов, выявил, что причиной 40 случаев стал прием НПВП, а 192 случая были связаны с использованием парацетамола. Анализ относительного риска развития острой печеночной недостаточности показал меньшую опасность нимесулида по сравнению с парацетамолом и равные по риску гепатотоксичности показатели, полученные при приеме кетопрофена и диклофенака [59]. Обобщение данных о нежелательных явлениях со сто-



роны почек позволяет сделать вывод, что среди 100 тыс. больных, принимавших нимесулид в течение 10 лет, только у 11 человек были зарегистрированы побочные реакции. Обращает на себя внимание, что из них только в 4 случаях имела место монотерапия нимесулидом. Эти данные позволяют без ограничения применять препарат у лиц с хронической почечной недостаточностью I—II степени, не уменьшая дозу, оптимальную для контроля над воспалением сустава [60].

## Заключение

Следует уделять внимание обновлению знаний терапевтов в области диагностики и лечения ОА, социальное бремя которого, согласно прогнозам, будет расти ввиду увеличения распространенности факторов риска. Максималь-

ная результативность ожидается от применения комплексного и ступенчатого подхода в лечении больных, что позволяет влиять на максимально возможное число звеньев патогенеза. Использование алгоритма диагностики и лечения ОА позволит врачам оптимизировать подход к ведению пациентов с учетом современных рекомендаций по стадийному введению медикаментозной коррекции заболевания. Особое место в терапии ОА занимает грамотный выбор обезболивающей и противовоспалительной терапии. Следует отдавать предпочтение наиболее изученным препаратам с оптимальным соотношением безопасности в аспекте нежелательных явлений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы, и эффективностью лечения основного заболевания опорно-двигательного аппарата.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Зонина Е.В. Остеоартроз. Выбор безопасной тактики лечения пациента с коморбидностью. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;56:18-23. [Zonina EV. Osteoarthritis. Selection of Safe Therapeutic Tactics for Treating Patients with Comorbidities. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;56:18-23. (In Russ.)].
2. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):1697-1707. <https://doi.org/10.1002/art.34453>
3. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения России за 2000—2010 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2012;52(3):10-12. [Balabanova RM, Erdes SF. Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of the Russian Federation over 2000—2010. *Nauchno-practicheskaya revmatologia*. 2012;50(3):10-12. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2012-702>
4. Балабанова Р.М. Характер боли при остеоартрозе, подходы к лечению. *Современная ревматология*. 2014;8(2):103-106. [Balabanova RM. Pain type in osteoarthritis. Approaches to treatment. *Sovremennaya revmatologia*. 2014; 8(2):103-106. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-103-106>
5. Canizares M., Power J.D., Perruccio A.V., Badley E.M. Association of regional racial/cultural context and socioeconomic status with arthritis in the population: A multilevel analysis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(3):399-407. <https://doi.org/10.1002/art.23316>
6. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, Liang MH, Kremers HM, Mayes MD, Merkel PA, Pillemer SR, Reveille JD, Stone JH; National Arthritis Data Workgroup. Estimates of prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):26-35. <https://doi.org/10.1002/art.23177>
7. Osteoarthritis: A Serious Disease, Submitted to the U.S. *Food and Drug Administration*. 2016 December 1;9.
8. Jordan K, Arden N, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma J, Dieppe P, Gunther K, Hauselmann H, Herrero-Beaumont G, Kaklamani P, Lohmander S, Leeb B, Lequesne M, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Serni U, Swoboda B, Verbruggen G, Zimmerman-Gorska I, Dougados 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;62(12):1145-1155. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.011742>
9. Бадюкин В.В. Европейские рекомендации (ESCEO) 2014 г. по лечению больных остеоартрозом. *РМЖ*. 2014;30:2149-2151. [Badokin VV. European Guidelines (ESCEO) 2014 of the management of patients with osteoarthritis. *RMJ*. 2014;30:2149-2151. (In Russ.)].
10. Наумов А.В., Алексеева Л.И. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации. *Российское научное медицинское общество терапевтов*. 2016;40. [Naumov AV, Alexeeva L.I. Vedenie bolnikh s osteoartritom i komorbirnostyu v obshhei vrachebnoy praktike. *Clinicheskije rekomendatsii. Rossijskoe nauchnoe meditsinskoye obshchestvo terapevtov*. 2016;40. (In Russ.)].
11. Pearle AD, Warren RF, Rodeo SA. Basic science of articular cartilage and osteoarthritis. *Clin Sports Med*. 2005;24(1):1-12. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2004.08.007>
12. Van der Berg WB. Osteoarthritis year 2010 in review: pathomechanisms. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(4):338-341. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.01.022>
13. Di Chen, Jie Shen, Weiwei Zhao, Tingyu Wang, Lin Han, John L Hamilton, and Hee-Jeong Im. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. 2017. *Bone Res*. 2017;5:16044. <https://doi.org/10.1038/boneres.2016.44>
14. Wei Zhang, Hongwei Ouyang, Crispin R Dass, and Jiake Xu. Current research on pharmacologic and regenerative therapies for osteoarthritis. *Bone Res*. 2016;4:15040. <https://doi.org/10.1038/boneres.2015.40>
15. *Национальное руководство. Ревматология*. Под ред. Насонова Е.Л., Насоновой В.А. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008;573-588. *Natsionalnoe rukovodstvo. Revmatologia*. Pod red. Nasonova EL, Nasonovoy VA. Moscow: GEOTAR-Media, 2008;573-588. (In Russ.)].
16. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Остеоартроз: детерминанты боли, подходы к лечению. *РМЖ*. 2016;22:1476-1480. [Shostak NA, Pravdyuk NG. Osteoarthritis: pain determinants, treatment approaches. *RMJ*. 2016;22:1476-1480. (In Russ.)].
17. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза*. Ассоциация ревматологов России. 2013;19. [*Federalnie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniu osteoartriza*. Assotsiatsiya revmatologov Rossii. 2013;19. (In Russ.)].
18. MacDonald Wood A, Brock TM, Heil K, Holmes R, Weusten A. A review on the management of Hip and Knee Osteoarthritis. *International Journal of Chronic Diseases*. 2013;1-10. <https://doi.org/10.1155/2013/845015>
19. Kellgren J, Lawrence J. Radiological assessment of osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1957;16(4):494-502. <https://doi.org/10.1136/ard.16.4.494>
20. Филоненко С.П., Якушин С.С. *Боли в суставах: дифференциальная диагностика*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Filonenko SP, Yakushin SS. *Boli v sustavah: differentsialnaya diagnostika*. M.: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.)].
21. Алексеева Л.И. Новые подходы к ведению больных остеоартрозом в реальной клинической практике. *Практическая медицина*. 2015; 3-2:77-83. [Alexeeva LI. New approaches to treatment of patients with osteoarthritis in actual clinical practice. *Prakt Meditsina*. 2015;3-2:77-83. (In Russ.)].
22. Галушко Е.А., Большакова Т.В., Виноградова И.Б. Иванова О.Н., Лесняк О.М., Меньшикова Л.В. Петрачкова Т.Н., Эрдес С.Ф. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(1):11-17. [Galushko EA, Bolshakova TV, Vinogradova IB, Ivanova ON, Lesnyak OM, Men'shikova LV, Petrachkova TN, Erdes SF. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-practicheskaya revmatologia*. 2009;47(1):11-17. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2009-136>
23. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II:

- OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(2):137-162. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.12.013>
24. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, Karsdal MA, Lohmander LS. Call for Standardized Definitions of Osteoarthritis and Risk Stratification for Clinical Trials and Clinical Use. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(8):1233-1241. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.03.036>
  25. Reginster J.Y. The efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis: financial and nonfinancial conflict of interest. *Arthritis Rheum*. 2007;56(7): 2105-2110. <https://doi.org/10.1002/art.22852>
  26. Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, Gatterová J, Giacovelli G, Olejarová M, Deroisy R, Reginster JY. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(2):254-260. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.06.011>
  27. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Luisa Brandi M, Guillemin F, Hochberg MC, Kanis JA, Kvien TK, Martel-Pelletier J, Rizzoli R, Silverman S, Reginster JY. 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;44(3):253-263. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.014>
  28. Цветкова Е.С., Иониченко Н.Г., Денисов Л.Н. Современная фармакотерапия остеоартроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезнь-модифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(1):63-68. [Tsvetkova ES, Ionichenok NG, Denisov LN. Current pharmacotherapy for knee osteoarthritis: specific features of symptomatic and disease modifying effects. Communication 1. specific features of the symptomatic effects of current drugs to treat knee osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(1):63-68. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-63-68>
  29. Rahme E, Barkun A, Nedjar H, Gaugris S, Watson D.. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among elderly in Quebec, Canada. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(4):872-882. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01811>
  30. Curhan GC, Knight EL, Rosner B, Hankinson SE, Stampfer MJ. Lifetime nonnarcotic analgesic use and decline in renal function in women. *Arch Intern Med*. 2004;164(14):1519-1524. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.14.1519>
  31. Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, Doherty M, Zhang W, Birrell F, Porcheret M, Dziedzic K, Bernstein I, Wise E, Conaghan PG. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3): 552-559. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206914>
  32. Reginster JY, Cooper C. Optimizing the management of osteoarthritis-Transitioning evidence-based guidelines into practical guidance for real-world clinical practice. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4):1-2. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.10.014>
  33. Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Попкова Т.В., Новикова Д.С., Шарاپова Е.Н., Маркелова Е.П., Насонов Е.Л. Эффективность и безопасность длительного применения нимесулида у больных остеоартрозом: результаты 12-месячного открытого контролируемого исследования ДИНАМО (Длительное Использование Нимесулида при Артрозе Многофакторная Оценка). *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(4): 64-72. [Alexeeva LI, Karateev AE, Popkova TV, Novikova DS, Sharapova EN, Markelova EP, Nasonov EL. Efficacy and safety of nimesulide long term administration in patients with osteoarthritis: results of 12-months open controlled study DINAMO (long-term administration of nimesulide in osteoarthritis multifactor assessment). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2009;47(4):64-72. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2009-1152>
  34. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A metaanalysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(8):901-907. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.018531>
  35. Latimer N, Lord J, Grant RL, O'Mahony R, Dickson J, Conaghan PG. Cost effectiveness of COX 2 selective inhibitors and traditional NSAIDs alone or in combination with a proton pump inhibitor for people with osteoarthritis. *Br Med J*. 2009;339:b2538. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2538>
  36. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwok H, Lohmander LS, Tugwell P. OARSI recommendations 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;18:476-499. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.01.013>
  37. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis—metaanalysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:611-619. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.09.014>
  38. Лапшина С.А., Мухина П.Г., Мсыоутова Л.И. Остеоартроз: современные проблемы терапии. *PMЖ*. 2016;2: 95-101. [Lapshina SA, Mukhina RG, Myasoutova LI. Osteoarthritis: current issues in the therapy. *RMJ*. 2016;2:95-101. (In Russ.)].
  39. Наумов А.В. Ведение больных с остеоартрозом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации консенсуса экспертов Российской Федерации. *Терапия*. 2015;1(1):19-28. [Naumov AV. Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in general practice. Project of experts' consensus of Russian Federation. *Terapia*. 2015;1(1):19-28. (In Russ.)].
  40. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, Laursen BS, Madeleine P, Simonsen OH, Graven-Nielsen T. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2010;149(3):573-581. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.04>
  41. Altman RD. Pain relief in osteoarthritis: the rationale for combination therapy. *J Rheumatol*. 2004;31(1):5-7.
  42. Ethgen O, Bruyere O, Richy F, Dardennes C, Reginster J-Y. Health-related quality of life in total hip and total knee arthroplasty: a qualitative and systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86-A(5):963-974. <https://doi.org/10.2106/00004623-200405000-00012>
  43. Nüesch E, Rutjes AW, Husni E, Welch V, Juni P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 7:CD003115. <https://doi.org/10.1002/14651858>
  44. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т., Чичасова Н.В., Алексеева Л.И., Карпов Ю.А., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Данилов А.Б., Воробьева О.В., Амелин А.В., Новикова Д.С., Драпкина О.М., Копенкин С.С., Абузарова Г.Р. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015;9(1):4-23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, Ivashkin VT, Chichasova NV, Alekseeva LI, Karpov YuA, Evseev MA, Kukushkin ML, Danilov AB, Vorobyeva OV, Amelin AV, Novikova DS, Drapkina OM, Kopenkin SS, Abuzarova GR. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya*. 2015;9(1):4-23. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>
  45. Котова О.В. НПВП: в поисках золотой середины — соотношение безопасности/эффективности. *Справочник поликлинического врача*. 2013;1:15-18. [Kotova OV. NPVP: v poiskakh zolotoi serediny — sootnoshenie bezopasnost/effectivnost. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2013;1: 15-18. (In Russ.)].
  46. Polónia J, Boaventura I, Gama G, Camões I, Bernardo F, Andrade P, Nunes JP, Brandão F, Cerqueira-Gomes M. Influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function and 24-hour blood pressure-reducing effects of enalapril and nifedipine gastrointestinal therapeutic system in hypertensive patients. *J Hypertens*. 1995;13(8):925-931. <https://doi.org/10.1097/00004872-199508000-00014>
  47. Wong DG, Spence JD, Lamki L, Freeman D, McDonald JW. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on control of hypertension of beta-blockers and diuretics. *Lancet*. 1986;1(8488):997-1001. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)91271-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)91271-7)
  48. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343(21):1520-1528. <https://doi.org/10.1056/NEJM200011233432103>
  49. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanasa A, Konstam MA, Baron JA. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*. 2005;352(11):1092-1102. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050493>
  50. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration: Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, Bombardier C, Cannon C, Farkouh ME, FitzGerald GA, Goss P, Halls H, Hawk E, Hawkey C, Hennekens C, Hochberg M, Holland LE, Kearney PM, Laine L, Lanasa A, Lance P, Laupacis A, Oates J, Patrono C, Schnitzer TJ, Solomon S, Tugwell P, Wilson K, Wittes J, Baigent C. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: metaanalyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382 (9894):769-779. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60900-9)
  51. Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology*. 2006;14(3-4):120-137. <https://doi.org/10.1007/s10787-006-1505-9>

52. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Non-steroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(13):7563-7568. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.13.7563>
53. Kerola M, Vuolteenaho K, Kosonen O, Kankaanranta H, Sarna S, Moilanen E. Effects of nimesulide, acetylsalicylic acid, ibuprofen and nabumetone on cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2-mediated prostanoid production in healthy volunteers ex vivo. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009;104(1):17-21. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2008.00332>
54. Suleyman H, Cadirci E, Albayrak A, Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug. *Curr Med Chem*, 2008;15(3):278-283. <https://doi.org/10.2174/092986708783497247>
55. Rainsford KD. Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide — a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(6):1161-1170. <https://doi.org/10.1185/030079906X104849>
56. Kullich WC, Nixsis F, Clean G. Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: a pilot clinical study. *Int J Clin Pract Suppl*. 2002;(128):24-29.
57. Conforti A, Leone R, Moretti U, Mozzo F, Velo G. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf*. 2001;24(14):16. <https://doi.org/10.2165/00002018-200124140-00006>
58. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, Abraha I, Menniti-Ippolito F, Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*. 2003;5(7405):18-22. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7405.18>
59. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, Lignot S, Lassalle R, Jové J, Gatta A, McCormick PA, Metselaar HJ, Monteiro E, Thorburn D, Bernal W, Zouboulis-Vafiadis I, de Vries C, Perez-Gutthann S, Sturkenboom M, Bénichou J, Montastruc JL, Horsmans Y, Salvo F, Hamoud F, Micon S, Droz-Perroteau C, Blin P, Moore N. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational casepopulation SALT study. *Drug Saf*. 2016;36(2):135-144. <https://doi.org/10.1007/s40264-012-0013-7>
60. Leone R, Conforti A, Ghiotto E, Moretti U, Valvo E, Velo GP. Nimesulide and renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;55(2):151-154. <https://doi.org/10.1007/s002280050610>

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Драпкина Оксана Михайловна** — член-корр. РАН, д.м.н., проф. [Oxana M. Drapkina, MD, PhD, professor, corresponding member of RAS]; адрес: 109029, Россия, Москва, ул. Нижегородская, д. 32, стр. 4, оф. 254 [address: 109029, Russia, Moscow, Nizhegerodskaya street, 32 building 4, Office 254]; <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 4456-1297; e-mail: drapkina@bk.ru

**Скрипникова Ирина Анатольевна** — д.м.н., проф. [Irina A. Skripnikova, MD, PhD, professor]; <https://orcid.org/0000-0002-1763-0725>; eLibrary SPIN: 1514-0880; e-mail: iskripnokova@gnicpm.ru

**Шепель Руслан Николаевич** [Ruslan N. Shepel, MD]; eLibrary SPIN: 3115-0515; e-mail: r.n.shepel@mail.ru

**Кабурова Анастасия Николаевна** [Anastasia N. Kaburova]; <https://orcid.org/0000-0001-7717-1455>; eLibrary SPIN: 1712-0217; e-mail: anastasiakaburova@mail.ru

#### ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 01.10.2018. Принята к публикации: 23.11.2018.

#### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Драпкина О.М., Скрипникова И.А., Шепель Р.Н., Кабурова А.Н. Остеоартрит в практике врача терапевта: алгоритм диагностики и выбора терапии. *Профилактическая медицина*. 2018;21(6):12-22. <https://doi.org/10.17116/profmed20182106112>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Drapkina OM, Skripnikova IA, Shepel RN, Kaburova AN. Osteoarthritis in internists' practice: the diagnostic and treatment algorithm. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018;21(6):12-22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20182106112>