

Остеоартрит в общей практике: лечим боль или болезнь?

Е.И.Вовк✉

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Увеличение распространенности остеоартрита (ОА) – вызов нашего времени. ОА ведет к ухудшению качества жизни, становится причиной инвалидизации в любом возрасте, приводит к значительным материальным затратам на лечение, в том числе вследствие осложнений терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), и создает значительную нагрузку для системы здравоохранения. Между тем в научном сообществе и медицинской практике имеет место неопределенность в выборе стратегии терапии пациентов с разными формами ОА и стадиями. Ключами к улучшению медицинской помощи лицам с ОА становятся: 1) выбор режима лечения в соответствии с клиническим фенотипом и коморбидной отягощенностью пациента; 2) раннее назначение фоновой симптом- и структурно-модифицирующей терапии хондроитином и глюкозаминном, позволяющей уменьшить потребность в применении НПВП.

Ключевые слова: остеоартрит, болезни старения, коморбидные заболевания, хондроитин, глюкозамин, нестероидные противовоспалительные препараты.

✉shurick046@yandex.ru

Для цитирования: Вовк Е.И. Остеоартрит в общей практике: лечим боль или болезнь? Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 88–96.

Osteoarthritis in common practice: pain or disease treatment?

E.I.Vovk✉

A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul.Delegatskaia, d. 20, str. 1

The increase of osteoarthritis (OA) circulation is a modern challenge. OA causes the deterioration of life quality, and is the cause of disabilities in all ages, as it leads to vast material expenses for treatment, especially due to the difficulties imposed by non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and creates a significant burden to the healthcare system. In the meantime, an uncertainty in therapy strategy choice when treating the OA patients in different stages of the diseases, takes place in the medical and scientific societies. The keys to improving the medical aid for OA patients are: 1) the optimal regimen choice complacent to the clinical phenotype and comorbid weight of the patient; 2) the early onset appointment of a background symptom- and structure-modifying therapy based on chondroitine and glucosamine, allowing to decrease the need in NSAIDs use.

Key words: osteoarthritis, aging diseases, comorbid diseases, chondroitine, glucosamine, non-steroid anti-inflammatory drugs.

✉shurick046@yandex.ru

For citation: Vovk E.I. Osteoarthritis in common practice: pain or disease treatment? Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 88–96.

Набирающий скорость рост населения Земли сопровождается увеличением продолжительности жизни и одновременно – ростом числа пожилых людей с высокой концентрацией хронических заболеваний. Однако в течение последних 20 лет в мире увеличилось число людей молодого и трудоспособного возраста с неполным здоровьем и выраженной коморбидностью. В июне этого года в журнале «Lancet» были опубликованы данные исследования «Глобальное бремя болезней» (Global Burden of Disease Study) по изучению динамики заболеваемости в мире за период 1990–2013 гг. [1]. Результаты работы показали, что 1/3 населения мира страдают более 5 заболеваниями одновременно и только у 1 (4,3%) из каждых 20 человек нет проблем со здоровьем. По данным исследования, в мире существенно возросла доля лет здоровой жизни, потерянная из-за той или иной патологии (годы жизни с учетом неработоспособности – disability-adjustedlifelyears – DALYS): от 21% – в 1990 г. до 31% – в 2013 г. (а при сахарном диабете – на 43%). При том что летальность, связанная с соответствующими хроническими заболеваниями, практически не увеличилась. В течение последних 20 лет также значительно изменились и причины нетрудоспособности: почти 1/2 патологических состояний в 2013 г. составили нарушения со стороны костно-мышечной системы (боль в пояснице, шее и артрит), заболевания вследствие злоупотребления алкоголем и психоактивными веществами и психические расстройства (депрессия, тревожность).

Эпидемиология и патогенез остеоартрита

Основной причиной скелетно-мышечных болей разной локализации является широко распространенное заболевание – остеоартрит (ОА). По данным Всемирной организации здравоохранения, ОА диагностируют у 80% лиц с заболеваниями опорно-двигательного аппарата: более чем у 4% населения земного шара, и к 2020 г. частота встречаемости ОА удвоится [2]. ОА разных локализаций является

причиной 10% случаев утраты трудоспособности [3]. В Российской Федерации заболеваемость ОА составляет около 600 на 100 тыс. населения (10–12%).

Частота встречаемости ОА увеличивается с повышением возраста: до 65 лет составляет 50%, а после 65 лет достигает 63–85% [2]. Таким образом, вместе с остеопорозом и деменцией ОА входит в тройку лидеров среди заболеваний, приводящих к инвалидизации, – «неизбежных спутников старения» [4].

ОА в настоящее время рассматривают как гетерогенную группу заболеваний разной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава (в том числе мелких суставов позвоночника): хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и околоуставных мышц [5].

Согласно консенсусу современных научных и клинических данных, ОА – полиэтиологическое заболевание, в развитии которого участвуют механические, гормональные, генетические факторы, нарушающие устойчивость гиалинового хряща и его физиологическую регенерацию под влиянием нагрузки. Нарушить равновесие между нагрузкой и регенераторным потенциалом хряща могут как факторы внешней среды (сверхсильная механическая травма, переохлаждение, врожденные аномалии сустава, фиксированные нарушения осанки/конгруэнтности суставных поверхностей), так и индивидуальные особенности организма (врожденные дефекты соединительной ткани, высокий уровень системного воспаления, полиорганная недостаточность, ишемия сустава, аутоагрессия); рис. 1.

Вклад того или иного фактора в развитие заболевания в каждом конкретном случае варьирует, однако в общем смысле развитие ОА – результат чрезмерного механического (острого или перманентного) воздействия на сустав, с одной стороны, и неадекватной репарации/регенерации суставного хряща – с другой (рис. 2).

Рис. 1. Наиболее важные предикторы развития ОА.

Пациенты с ОА разных локализаций составляют 80% всех лиц с заболеваниями суставов

Дисплазия сустава, наследственность

↑

Травмы, нарушение конгруэнтности суставных поверхностей
Интенсивные спортивные нагрузки

↑

Ожирение, сахарный диабет типа 2
Остеопороз, менопауза
Дефицит витамина D, курение
Ятрогения: НПВП и химизация жизни
Инфекции, переохлаждение
Низкая физическая активность
Значимая ишемия нижних конечностей

↓

Возраст

Selleam J et al. Osteoarthrosis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. EULAR, Compendium of Rheumatic Diseases, BMJ 2009; p. 444–64.
Martel-Pelletier J et al. Inflammatory factors involved in osteoarthritis. In: Osteoarthritis, inflammation and degradation: A Continuum. IOS Press 2007; p. 3–13.

Рис. 2. Структура гиалинового хряща.

Хондроцит

Коллаген

Протеогликаны

Вода

Хондроциты

Кортикальный слой кости

Хрящ

Ключевую роль в адаптации гиалинового хряща к нагрузке и его регенерации играют хондроциты – специализированные фибробласты – единственные клетки, в норме находящиеся в матриксе хряща. Хондроциты секретируют матрикс хряща. Матрикс гиалинового хряща содержит до 80% воды + 15% органических веществ + 5% минералов. Органические вещества матрикса представляют собой сульфатированные глюкозамингликаны: хондроитин и кератин – макромолекулы, в которых стержневой белок связан с одной или несколькими цепями протеогликанов: глюкозамин и гиалуроновой кислотой (рис. 3).

Протеогликаны объединяются в еще более крупные соединения – агреганы, которые обладают большим ресурсом к связыванию воды и, следовательно, – амортизации и равномерному распределению нагрузки на сустав, что исключает локальное механическое повреждение субхондральной кости. Матрикс хряща пронизан коллагеновыми волокнами 2-го типа. Матрикс подвижных сочленений позвоночника более плотный – содержит до 70% воды и 10–20% протеогликанов и гиалуроновой кислоты. Таким образом, высокая концентрация сульфатированных протеогликанов обеспечивает важнейшие физико-химические свойства матрикса – высокую гидрофобность и низкую вязкость, позволяющие аккумулировать воду и поддерживать коллагеновую сеть хряща под напряжением [6]. Однако каждый из основных компонентов матрикса гиалинового хряща помимо физико-химической роли оказывает разнонаправленное биологическое действие. Так, глюкозамин – основной компонент хондроитина, обладает эффектами нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП): снижает активность катаболических ферментов в хряще, включая матриксные металлопротеиназы, подавляет синтез оксида азота, стимулирует синтез хондроитинсерной кислоты [7]. Как НПВП глюкозамин зарегистрирован в анатомо-терапевтической классификации лекарственных средств [7]. Гиалуроновая кислота помимо своей роли регулятора гидродинамики тканей является мессенджером в процессах воспаления, миграции и пролиферации иммунных клеток. Как часть системы врожден-

ного иммунитета гиалуроновая кислота взаимодействует со своим первичным рецептором CD44 и toll-подобными рецепторами на мембранах макрофагов и дендритных клеток [8]. Важнейший компонент матрикса гиалинового хряща: хондроитин сульфат (ХС) также является сигнальной молекулой, необходимой для активного деления и дифференцировки молодых клеток соединительной ткани, в частности – прокардиомиоцитов и фибробластов. Доказано, что воздействие ХС на рецепторы, расположенные на плазматической мембране любой эмбриональной клетки, отменяет WNT/ β -катенинзависимую негеномную блокаду дифференцировки клеток мезенхимы [9]. ХС – один из лигандов сигнального пути Hedgehog (рис. 4), активация которого определяет пролиферацию предшественников хондроцитов и уровень антиапоптотических сигналов внутри клетки [10].

В матриксе гиалинового хряща ХС – физиологический антагонист провоспалительных цитокинов (интерлейкина – ИЛ-1 β и ИЛ-6), металлопротеаз (эластазы, пептидазы, кателпсин) и целого ряда факторов, высвобождающихся при разрушении хондроцитов и включающих механизмы их раннего апоптоза [12]. Плейотропное противовоспалительное действие ХС проявляется как в межклеточном пространстве, так и в цитоплазме хондроцита (рис. 5).

Установлено, что ХС способен дозозависимо уменьшать гипоксию клеток, вызванную окислительным стрессом, и

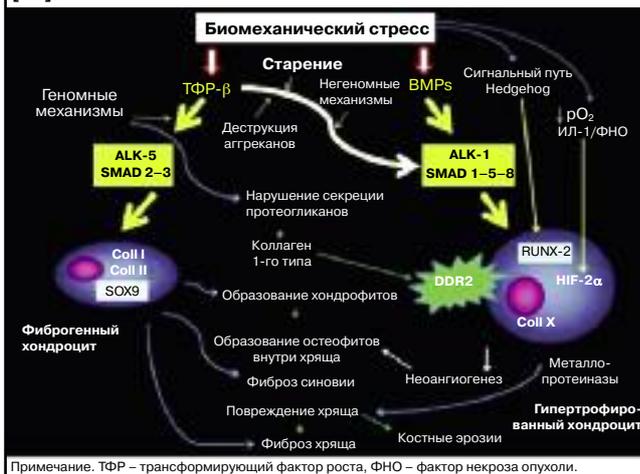
Рис. 3. Виртуальная модель хондроитина.

Хондроитин

Глюкозамин

Гиалуроновая кислота

Рис. 4. Молекулярные сигнальные пути при повреждении хряща при ОА (модифицировано по L.Pulsatelli и соавт., 2013) [11].



блокировать геномные механизмы раннего апоптоза хондроцитов – основную причину стойкого уменьшения секреции компонентов матрикса и прогрессирующей дегенерации хряща при ОА.

Уменьшение содержания и, соответственно, сигнальной функции ХС в матриксе в ответ на избыточную нагрузку и/или гипоксию имеет самостоятельное значение в развитии гипертрофии хондроцитов – центрального звена в патогенезе ОА (см. рис. 4). Несмотря на высокую метаболическую активность, хондроциты – долго не стареющие клетки. В течение почти всей жизни хондроциты находятся в работоспособном «среднем возрасте» и благодаря включению уже рассмотренных сигнальных путей регуляции пролиферации способны активно секретировать, несмотря на то что в матриксе они как бы погружены в «лакуны», заполненные уже готовыми концентрированными протеогликанами. Вследствие этого гиалиновый хрящ (в отличие от кости) способен успеш-

Рис. 5. Физиологические эффекты ХС в хряще (модифицировано по Y.Hengrotin, 2010) [12].

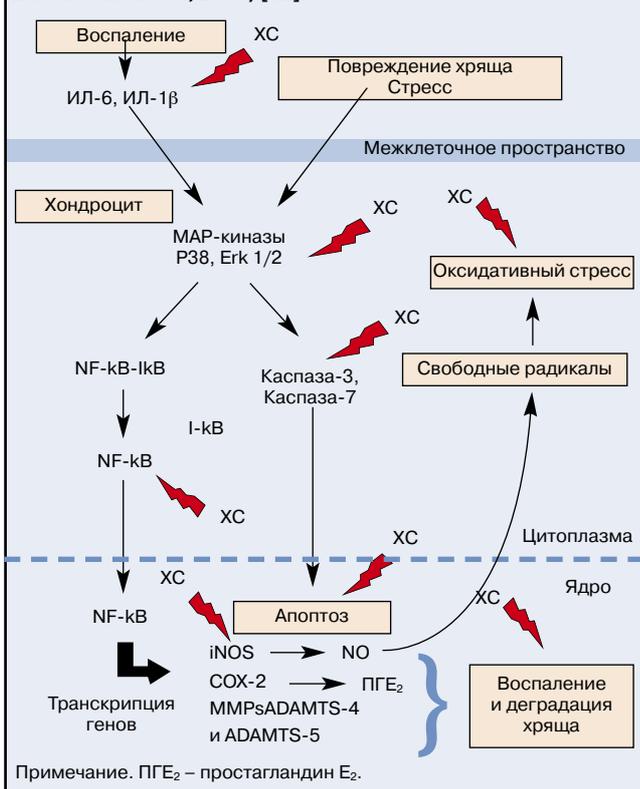
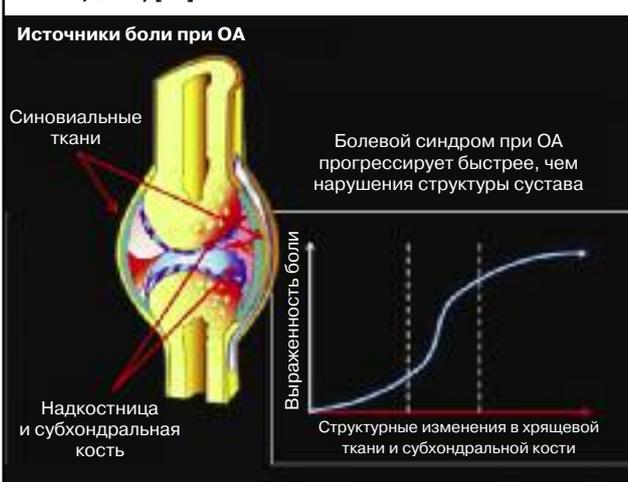


Рис. 6. Боль – ключевой симптом ОА (модифицировано по N.Sofat, 2014) [13].



но адаптироваться к увеличению нагрузки на сустав – может увеличиваться в объеме. В условиях длительной биомеханической травмы, гипоксии при воспалительном оксидативном стрессе или истинной ишемии сустава при атеросклерозе и артериальной гипертензии пролиферация хондробластов и дифференцировка новых хондроцитов нарушаются, и старые клетки начинают гипертрофироваться. Гипертрофированные хондроциты запускают процесс оксификации: в матриксе образуются очаги фиброза, быстро приобретающие минеральную плотность, уменьшается синтез глюкозаминогликанов и коллагена 2-го типа, увеличивается синтез коллагена 1, 3, 10-го типов. Развитие хондро- и остеофигов вызывает реакцию субхондральной кости и синови, следствием чего становится выраженный болевой синдром задолго до выявления клинически значимых деформаций и сужения суставной щели при рентгенографии [13, 14]. Дальнейшая дегенерация хряща вызывает изменение биомеханики сустава, стимулирует неоангиогенез, реактивные костные изменения с соответствующей патологией связок, сухожилий и мышц приводят к стойкому нарушению функции сустава (рис. 6).

Теоретические предположения и данные экспериментов с применением хондроитина и глюкозамина как молекул, способных улучшить течение и замедлить прогрессирование ОА, во второй половине XX в. вызвали каскад клинических исследований по поиску способов применения этих средств как лекарств-нутрицевтиков. В начале терапевтического применения хондроитина основные проблемы были связаны со сложностью определения его фармакокинетических параметров и поиском доказательств способности молекулы накапливаться в тканях сустава in vivo. К настоящему времени установлено, что ХС метаболизируется в желудочно-кишечном тракте с образованием низкомолекулярных дериватов. Суммарная биодоступность ХС составляет 15–24% от принятой внутрь дозы, причем всего 10% от этого количества адсорбируется в виде интактной молекулы, а 90% – в виде деполимеризованных производных. Тем не менее экзогенный ХС не только успешно накапливается в синовиальной жидкости и других структурах соединительной ткани, но и оказывает очень близкое к эндогенному анаболическое и противовоспалительное воздействие [15, 16]. Для достижения максимального терапевтического эффекта требуется 8–12 нед регулярного приема препарата в суточной дозе 800 мг [17]. Системная биодоступность глюкозамина сульфата (ГС) составляет около 25%, но прямо зависит от качества препарата. После приема внутрь терапевтических доз высокоочищенного ГС концентрация в синовиальной жидкости составляет 3,22–18,1 мкмоль/дл.

Таблица 1. Основные результаты Кохрановского систематического обзора применения глюкозамина в терапии ОА [18]

| Сравнение | Число РКИ | Обобщенная статистика: СРС (95% ДИ) | Комментарий |
|---|-----------|-------------------------------------|--|
| Глюкозамин в сравнении с плацебо в отношении уменьшения БС | 15 | СРС -0,61 (от -0,95 до -0,28) | Значимо лучше плацебо |
| ГС в сравнении с плацебо в отношении улучшения по индексу Леккена | 4 | СРС -0,51 (от -0,96 до -0,05) | Значимо лучше плацебо |
| ГС в сравнении с плацебо в отношении процента от-ветивших на лечение по индексу Леккена | 2 | ОР 1,52 (от 1,2 до 1,91) | Значимо лучше плацебо |
| Глюкозамин в сравнении с плацебо в отношении улучшения по шкале боли индекса WOMAC | 7 | СРС -0,04 (от -0,17 до 0,09) | Нет статистически значимых различий |
| Глюкозамин в сравнении с плацебо в отношении улучшения по шкале скованности индекса WOMAC | 5 | СРС -0,06 (от -0,23 до 0,11) | Нет статистически значимых различий |
| Глюкозамин в сравнении с плацебо в отношении улучшения по шкале функции индекса WOMAC | 6 | СРС -0,07 (от -0,21 до 0,08) | Нет статистически значимых различий |
| Глюкозамин в сравнении с плацебо в отношении улучшения по общему индексу WOMAC | 5 | СРС -0,15 (от -0,3 до 0,0) | Нет статистически значимых различий |
| ГС в сравнении с плацебо в отношении минимальной ширины суставной щели коленного сустава | 2 | СРС 0,24 (от 0,04 до 0,43) | Лучше замедляет прогресс поражения коленных суставов |
| ГС в сравнении с НПВП в отношении уменьшения БС | 3 | СРС -0,40 (от -0,60 до -0,19) | ГС значимо лучше НПВП |
| ГС в сравнении с НПВП в отношении улучшения по индексу Леккена | 2 | СРС -0,36 (от -1,07 до 0,35) | Нет статистически значимых различий |

Примечание. СРС – стандартизированная разность средних, БС – болевой синдром.

Результаты исследований

К настоящему времени опубликовано более 30 рандомизированных клинических исследований (РКИ), включая обновленный в 2005 г. Кохрановский систематический обзор [18], в которых оценивались эффективность и безопасность применения ГС в лечении ОА любых локализаций (табл. 1).

Авторами дана высокая оценка его обезболивающего действия и улучшения функционального состояния суставов, оцениваемого по индексу Леккена.

В обновленном метаанализе те же авторы показали, что при лечении длительностью более 6 мес ГС:

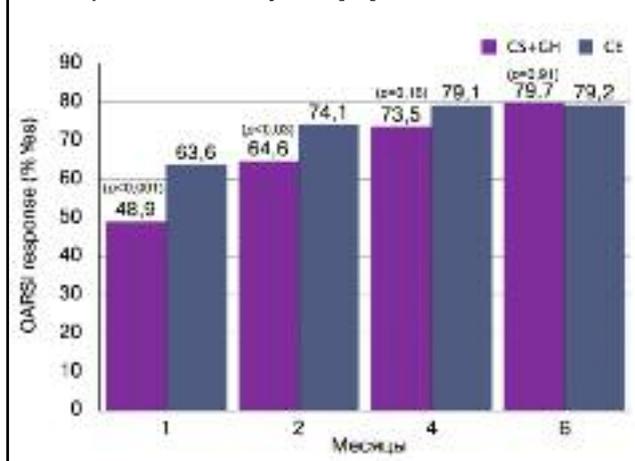
- Был на 28% более эффективен, чем плацебо, в отношении уменьшения боли ($p < 0,01$).
- На 21% более действен, чем плацебо, в отношении улучшения функции сустава (по индексу Леккена); $p < 0,05$.
- Симптом-модифицирующее действие было не менее эффективным, чем у НПВП [19].

В крупном исследовании GUIDE (Glucosamine Unum In Die Efficacy) была впервые показана способность ГС в дозе 1500 мг/сут уменьшать симптомы ОА коленных суставов не менее результативно, чем парацетамол [20]. Структурно-модифицирующий эффект ГС у пациентов с ОА коленных суставов был продемонстрирован в масштабном плацебо-контролируемом исследовании, продолжавшемся в течение 3 лет [21]. К окончанию 3-летнего приема ГС ширина суставной щели увеличилась на 0,12 мм в основной группе, в то время как в группе плацебо она уменьшилась на 0,24 мм. В близком по дизайну исследовании в течение 5 лет, последовавших за 3-летним приемом ГС, в эндопротезировании коленного сустава нуждались 10,2% больных основной группы и 14,5% контрольной, принимающих плацебо [22]. В 2005 г. был опубликован систематический обзор, в котором структурно-модифицирующая активность глюкозамина при ОА коленных суставов также значимо превосходила плацебо [23]. Во всех рандомизированных контролируемых испытаниях была отмечена высокая безопасность ГС, не отличающаяся от плацебо, в том числе – у беременных [24, 25]. Симптом-модифицирующее действие ХС, превышающее эффект плацебо, при длительном приеме в дозах от 800 до 2000 мг/сут было показано в целом ряде систематических обзоров и метаанализов [26, 27]. Наиболее поздний анализ был проведен в метаанализе H.Schneider и соавт. (2012 г.), в котором результативное симптоматическое действие ХС при ОА разных локализаций было подтверждено в 39 исследованиях,

в том числе в 3 исследованиях высокого методологического качества при ОА коленных суставов [27]. Структурно-модифицирующий эффект ХС также был подтвержден в нескольких масштабных РКИ [28, 29] и 3 систематических обзорах и метаанализах [30–32]. Основные выводы авторов – ХС обладает структурно-модифицирующим эффектом: тормозит потерю хряща/уменьшение ширины суставной щели и потерю функциональной активности сустава у лиц с ОА, высокобезопасен при длительном использовании, однако значимый эффект терапии требует длительного приема препарата.

Наибольшую эффективность в отношении симптомов ОА как в эксперименте, так и РКИ препараты хондроитина и глюкозамина продемонстрировали при одновременном приеме. В эксперименте совместное использование ХС и ГС в культуре увеличивало продукцию глюкозаминогликанов хондроцитами на 96,6% по сравнению с 32% при монотерапии глюкозамином [33]. Преимущество симптом-модифицирующего действия при одновременном применении ХС и ГС над монотерапией каждым из препаратов и плацебо в течение последнего десятилетия было убедительно показано в ряде метаанализов [34, 35]. Высокая симптом-модифицирующая эффективность комбинации ХС и глюкозамина была показана в нескольких российских РКИ с применением препарата Терафлекс (500 мг глюкозамина и 400 мг ХС в 1 капсуле) при ОА коленных и тазобедренных суставов [36, 37]. В обеих работах авторы достигли выраженного симптом-модифицирующего эффекта (значимое снижение индекса WOMAC через 4–6 мес после 3 мес терапии) при высокой безопасности и хорошей переносимости лечения. В этих и более позднем исследовании у пациентов с ОА коленных суставов был показан очень важный для коморбидных и пожилых больных ракурс действия Терафлекса – индуцирование стойкого улучшения симптомов и уменьшение потребности в приеме НПВП в течение 3–6 мес даже после терапии прерывистыми курсами [38]. Однако впервые сравнивая с НПВП (целекоксибом) симптом-модифицирующая комбинация ХС и ГС при ОА коленных суставов была убедительно показана в 2006 г. в рамках крупнейшего независимого исследования GAIT (Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial) [39]. Комбинация ХС + ГС показала лучший анальгезирующий эффект (у 79,2% пациентов), чем монотерапия ГС (65,7%) или ХС (61,4%) или лечение целекоксибом (69,4%), и была наиболее действенной у лиц со среднетяжелым и симптомным ОА [40]. В 2015 г. синергизм ХС и ГС при лечении БС при ОА коленного сустава был подтвер-

Рис. 7. Сравнительная эффективность (индекс ответа на лечение OMERACT-OARSI) комбинации ХС + ГС и лечения целекоксибом при ОА колена сустава [36].



жден в исследовании MOVES (Methods Double-blind Multicentre Osteoarthritis inter Ventiontrial with SYSADOA) [41]. Однако, по данным авторов, преимущество симптом-модифицирующего действия комбинации ХС + ГС над терапией целекоксибом проявилось после 4 мес терапии (рис. 7).

Структурно-модифицирующая активность комбинации ХС + ГС была убедительно показана в двух недавно закончившихся РКИ. Исследование LEGS (Long-term Evaluation of Glucosamine Sulphate) показало, что у пациентов с преимущественно ранними рентгенологическими признаками ОА колена длительная терапия ХС + ГС (в том числе на фоне терапии НПВП) привела к менее выраженному уменьшению объема хряща и сужению суставной щели [42]. По данным J.Martel-Pelletier и соавт., (2015 г.), через 12 мес после начала комбинированного лечения у лиц с ОА колена наблюдались уменьшение опухания суставов, снижение резорбции субхондральной кости и степени поражения костного мозга [43].

С 2003 г. Европейской антиревматической лигой (EULAR – European League Against Rheumatism) ХС и ГС включены в состав группы препаратов «медленного» действия для лечения ОА (SYSADOA – SYmptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis) [44]. Вследствие большой вариабельности

данных РКИ Международное общество по изучению остеоартроза (OARSI – Osteoarthritis Research Society International) включило SYSADOA в рекомендации по терапии ОА только в 2006 г. [45, 46]. Очевидно, что с самого начала терапевтического применения хондроитина и глюкозамина вплоть до настоящего времени сообщества ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) и особенно ортопедов (American Association of Orthopedic Surgeons – AAOS) воспринимают доказательства эффективного симптом- и структурно-модифицирующего действия комбинации ХС + ГС с недоверием [47]. Основная причина – противоречия в данных об эффективности в разных РКИ и мета-анализах, которые до сих пор не удается преодолеть [48]. Сегодня известно, что во многих случаях отсутствие значимого эффекта при лечении ХС и глюкозамином было обусловлено недостатками технологии производства и низким содержанием действующих веществ в применявшихся препаратах, большинство из которых имели статус БАД или нутрицевтиков. Проведенный в 2000–2009 гг. под эгидой Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA – Food and Drug Administration) анализ показал, что содержание действующих веществ и особенно ХС снижено до 51–75% почти во всех БАД, представленных в США. А в некоторых препаратах ХС отсутствовал вообще [49]. Во-вторых, многие клинические исследования (недостаточная стратификация пациентов в зависимости от тяжести и стадии ОА на момент включения) и мета-анализы (излишний формализм и неадекватный выбор критериев) страдали методологическими недостатками. В этой связи OARSI разработало критерии для объективизации оценки всех имеющихся доказательств эффективности SYSADOA и согласилось, что терапевтический эффект структурно-модифицирующих препаратов увеличивается по мере накопления новых доказательных данных [45]. В настоящее время OARSI признает наличие структурно-модифицирующих свойств только у 3 препаратов из группы SYSADOA: ГС, ХС и диацереина. По данным OARSI, терапевтический эффект и уровень доказательности ХС и ГС для терапии ОА в течение последних 10 лет остаются стабильно высокими и существенно превышают таковые для диацереина (табл. 2) [50, 51].

В последних клинических рекомендациях OARSI по лечению ОА колена сустава ХС и ГС как симптом-модифи-

Таблица 2. Терапевтический эффект и уровень доказательности основных методов нехирургического лечения ОА [50]

| | Размер эффекта (95% ДИ), уровень доказательности | |
|---------------------------------------|--|-----------------------|
| | 31 января 2006 г. | 31 января 2007 г. |
| Самонаблюдение | 0,06 (0,02–0,10), Ia | 0,06 (0,02–0,10), Ia |
| Образование пациентов | 0,06 (0,02–0,10), Ia | 0,06 (0,03–0,10), Ia |
| Физическая активность для гонартроза | | |
| Укрепление мышц | 0,32 (0,23–0,42), Ia | 0,32 (0,23–0,42), Ia |
| Аэробика | 0,52 (0,34–0,70), Ia | 0,52 (0,34–0,70), Ia |
| Физкультура для коксартроза | нет данных | 0,38 (0,08–0,68), Ia |
| Водные упражнения для коксартроза | 0,25 (0,02–0,47), Ib | 0,19 (0,04–0,35), Ia |
| Снижение массы тела | 0,13 (-0,12–0,36), Ib | 0,20 (0,00–0,39), Ia |
| Акупунктура | 0,51 (0,23–0,79), Ib | 0,35 (0,15–0,55), Ia |
| Физиотерапия | 0,77 (0,36–1,17), Ia | 0,16 (-0,08–0,39), Ia |
| Ацетаминофен | 0,21 (0,02–0,41), Ia | 0,14 (0,05–0,22), Ia |
| НПВП | 0,32 (0,24–0,39), Ia | 0,29 (0,22–0,35), Ia |
| Местные НПВП | 0,41 (0,22–0,59), Ia | 0,44 (0,27–0,62), Ia |
| Опиоиды | нет данных | 0,78 (0,59–0,98), Ia |
| Внутрисуставные стероиды | 0,72 (0,42–1,02), Ia | 0,58 (0,34–0,75), Ia |
| Внутрисуставно – гиалуроновая кислота | 0,32 (0,17–0,47), Ia | 0,60 (0,37–0,83), Ia |
| Глюкозамин | 0,61 (0,28–0,95), Ia | 0,58 (0,30–0,87), Ia |
| Хондроитин | 0,52 (0,37–0,67), Ia | 0,75 (0,50–1,01), Ia |
| Диацереин | 0,22 (0,01–0,42), Ib | 0,24 (0,08–0,39), Ib |
| Экстракт авокадо | нет данных | 0,38 (0,01–0,76), Ia |

Рис. 8. ОА вызывает ухудшение течения ИБС [57–59].



цирующие препараты вновь отнесены к дополнительным средствам терапии, показанным не всем пациентам с ОА [52]. Эта позиция OARSI, оставляющая решение о необходимости назначения SYSADOA каждому конкретному больному на усмотрение врача, встретила категорическое несогласие Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis – ESCEO). По мнению экспертов ESCEO, этот как-будто бы, простор для индивидуализации лечения при очевидной клинической гетерогенности ОА выводит терапевтическое применение ХС и ГС за пределы медицинского пространства. Кроме того, эксперты ESCEO считают, что практические рекомендации ведущих ревматологических ассоциаций, таких как EULAR и ACR, грешат излишне критическим подходом, довольно редко обновляются, нередко противоречат друг другу и не предоставляют практическому врачу алгоритма для принятия индивидуализированного решения [53]. В апреле 2014 г. ESCEO впервые представила Рекомендации по лечению ОА коленного сустава в форме алгоритма [54]. Согласно рекомендациям ESCEO терапия качественными лекарственными препаратами ГС и/или ХС как средство основного фонового фармакологического воздействия наиболее полно отвечает целям лечения ОА (табл. 3).

Лечение ГС и ХС необходимо начинать в раннем периоде заболевания и продолжать на разных этапах терапии в сочетании с приемом парацетамола «по требованию» для купирования БС [54].

Поучительно, что дискуссия профессионалов здравоохранения мало влияет на предпочтения потребителей, страдающих ОА: препараты, содержащие ХС, входят в первую десятку рейтинга наиболее популярных БАД, а доходы от их продажи в США в 2007–2008 гг. составили 831 млн дол. США [49].

В фокусе стратегии и тактики лечения ОА существует еще одна проблема, связанная не столько с эффективностью, сколько с безопасностью терапии больных.

Стереотипная реакция гиалинового хряща на биомеханический стресс и гипоксию служит аргументом против рассмотрения ОА как болезни, локализованной только в поврежденном суставе. При любой из форм ОА в развитии дегенерации хряща участвуют механизмы системного воспаления и ишемии. Влияние этих важнейших предикторов старения одновременно с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на прогрессирование ОА подтверждает высокий уровень коморбидной отягощенности – более 60% лиц с ОА имеют два коморбидных заболевания и более [55]. Клинически значимые ССЗ обнаруживают не менее чем у 80% пациентов с ОА [56]. С другой стороны, ОА

Таблица 3. Современная стратегия терапии ОА [3]

| |
|---|
| Обезболивание |
| Коррекция функциональной недостаточности суставов |
| Замедление прогрессирования заболевания |
| Улучшение качества жизни |

Таблица 4. Стратификация риска нежелательных эффектов лечения ОА в зависимости от коморбидной отягощенности пациента [62]

Коморбидности нет – сопутствующие заболевания отсутствуют

Умеренный риск, связанный с коморбидностью:

- сахарный диабет
- преклонный возраст
- артериальная гипертония
- хронические заболевания желудочно-кишечного тракта
- депрессия
- ожирение

Высокий риск, связанный с коморбидностью:

- желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе
- инфаркт миокарда в анамнезе
- хроническая почечная недостаточность

также существенно ухудшает течение и прогноз ССЗ, в частности, ишемической болезни сердца – ИБС (рис. 8).

Установлено, что ОА и хроническая боль в спине значительно увеличивают количество новых случаев [57], частоту фатальных обострений [58] и летальность [59] при ИБС. Прежде всего потому что хроническая боль (более 12 нед) любой локализации увеличивает летальность от всех причин вне зависимости от возраста больных [60]. Риск летального исхода у пациентов с хронической болью достоверно выше, чем в общей популяции: соответственно 1,95 (99% ДИ 1,26–3,03) и 1,68 (99% ДИ 1,20–2,35) [61].

Однако при скелетно-мышечной боли ухудшение течения ССЗ обусловлено по меньшей мере еще двумя факторами: во-первых, ограничением физической активности и нарушением социальной адаптации больных; во-вторых, ятрогенным воздействием препаратов для терапии ОА, прежде всего НПВП. Современные клинические рекомендации OARSI регламентируют применение фармакологических/нефармакологических методов лечения ОА и обезболивающих препаратов в зависимости от выраженности болевого синдрома, полифокальности поражения и фенотипа течения ОА [62], основным критерием которого является коморбидность (табл. 4).

Поскольку коморбидная отягощенность сопряжена с разным риском осложнений, при выборе режима лечения больного необходимо отнести в группу с 1 из 4 фенотипов ОА:

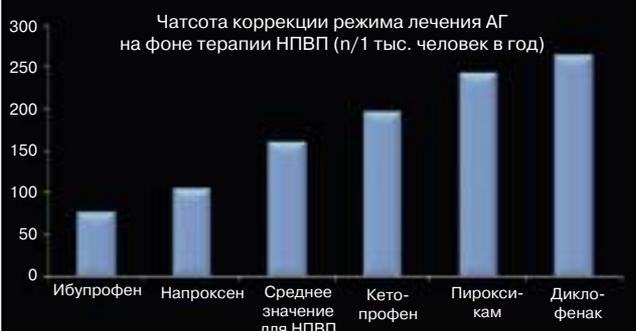
- ОА коленного сустава без коморбидности.
- ОА коленного сустава с коморбидностью.
- Множественное поражение суставов без коморбидности.
- Множественное поражение суставов с коморбидностью [62].

У пациентов с ОА и высокой коморбидной отягощенностью не рекомендовано системное применение НПВП-неселективных блокаторов циклооксигеназы (ЦОГ), которое априори не может быть безопасным у значительной части больных. Высокий риск НПВП-гастропатии при использовании неселективных блокаторов ЦОГ присутствует почти у 80% лиц с ОА [63]. К сожалению, назначение селективных блокаторов ЦОГ-2 из ряда коксибов, увеличивая безопасность лечения в отношении гастро- и нефротоксичности, значительно ухудшает течение и исходы ИБС и артериальной гипертонии – АГ (рис. 9) [63, 64].

Обобщенный относительный риск ССЗ на фоне длительного лечения наиболее эффективными препаратами этого класса, например, эторикоксибом, почти в 2 раза выше, чем у пациентов, не принимающих НПВП [65].

Рис. 9. Длительная терапия НПВП ухудшает течение и исходы АГ [63, 64].

- НПВП вызывает задержку воды и поваренной соли в организме
- НПВП повышает синтез ренального эндотелина-1 и периферическую сосудистую резистентность
- НПВП понижает эффективность диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и сартанов



Кроме того, общим для всех пациентов предостережением против необоснованного применения НПВП является то, что длительное использование любых НПВП усиливает дегенерацию гиалинового хряща, прогрессирование ОА, стимулирует остеопению и увеличивает риск патологических переломов (рис. 10) [66, 67].

К сожалению, вследствие высокой эффективности и скорости обезболевания, а также сложившихся стереотипов пациенты с обострением ОА часто лечатся почти исключительно НПВП в режиме «по требованию» с применением самых небезопасных – с точки зрения побочных эффектов – препаратов. Однако, согласно клиническим рекомендациям, единственной альтернативой парацетамолу для быстрого купирования скелетно-мышечной боли у пациентов с ИБС и АГ является ибупрофен, применение которого практически безопасно для желудка и сопряжено с минимальным риском декомпенсации ССЗ [64]. Другой – физиологичной – альтернативой НПВП при ОА является фоновое применение препаратов, содержащих ХС, ГС, и их комбинаций с ибупрофеном при обострении ОА.

До настоящего времени ОА воспринимается многими врачами как результат повреждения или «износа» сустава в старости – как болезнь, повлиять на которую невозможно и которая неизбежно приведет к эндопротезированию. Действительно, ОА может стать причиной инвалидизации и привести к необходимости трансплантации сустава в любом возрасте, однако рефрактерность к нехирургическому лечению – удел пациентов на продвинутой стадии болезни, упустивших возможности для успешного консервативного (фармакологического с SYSADOA и нефармакологического) лечения на ранних стадиях ОА.

Литература/References

1. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *www.thelancet.com* Published online June 8, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62254-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62254-6).
2. World Health Statistics 2012. Geneva: World Health Organization. United States Senate Committee on Health, Education, Labor and Pensions, Subcommittee on aging. Centre for Disease Control. Washington, D.C.: Department of Health and Human Services, 2004.
3. Ревматология национальное руководство. Под общ. ред. В.А.Насоновой, Е.Л.Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / *Revmatologija natsional'noe rukovodstvo. Pod obshch. red. V.A.Nasonovoi, E.L.Nasonova. M.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]*
4. Manton KG et al. Chronic disability trends in elderly United States populations 1982–1994. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1997; 94: 2593–8.
5. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. акад. РАМН Е.Л.Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / *Klinicheskie rekomendatsii. Revmatologija. Pod red. akad. RAMN E.L.Nasonova. M.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]*

Рис. 10. Длительное лечение НПВП усиливает дегенерацию гиалинового хряща, прогрессирование ОА и увеличивает частоту патологических переломов [66].

- ↓ НПВП
- ↓ синтез протеогликанов хондроцитами
- ↓ ПГЕ₂-зависимое созревание остеобластов
- ↓ остеопротогерина
- ↑ RANK-зависимое созревание остеокластов
- ↑ скорость резорбции субхондральной кости
- ↓ микроархитектоники субхондральной кости
- ↑ риска переломов

| Регулярный прием НПВП, n=501 тыс. | | Группа контроля, n=215 тыс. | |
|-----------------------------------|----------------------|-----------------------------|----------------|
| Локализация переломов | Количество переломов | Количество переломов | ОР (95% ДИ) |
| Позвоночные | 808 | 192 | 2,9 (2,5–3,4) |
| Все внепозвоночные переломы | 10 505 | 5793 | 1,5 (1,4–1,5) |
| Предплечье | 2516 | 1556 | 1,3 (1,2–1,4) |
| Бедро | 973 | 686 | 1,1 (0,98–1,2) |

6. Гичев Ю.Ю., Гичев Ю.П. Руководство по микронутриентологии. Роль и значение биологически активных добавок к пище. М.: Триада-X, 2006; с. 151. / *Gichev Yu.Yu., Gichev Yu.P. Rukovodstvo po mikronutrientologii. Rol' i znachenie biologicheski aktivnykh dobavok k pishche. M.: Triada-X, 2006; s. 151. [in Russian]*
7. Glucosamine, ATC code M01AX05. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
8. Holmes MW et al. Hyaluronic acid in human articular cartilage. Age-related changes in content and size. *Biochem J* 1988; 250: 435–41.
9. Prinz RD et al. Biphasic Role of Chondroitin Sulfate in Cardiac Differentiation of Embryonic Stem Cells through Inhibition of Wnt/b-Catenin Signaling. *PLoS One* 2014; 9 (3): e92381.
10. Duman-Scheel M et al. Hedgehog regulates cell growth and proliferation by inducing Cyclin D and Cyclin E. *Nature* 2002; 417: 299–304.
11. Pulsatelli L et al. New findings in osteoarthritis pathogenesis: therapeutic implications. *Ther Adv Chronic Dis* 2013; 4 (1): 23–43.
12. Henrotin Y. Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: from in vitro studies to clinical recommendations. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2010; 2 (6): 335–48.
13. Sofat N et al. Future directions for the management of pain in osteoarthritis. *Int J Rheumatol* 2014; 9 (2): 197–276.
14. Soni A. Osteoarthritis – aetiology, assessment and management of a heterogeneous condition. 2014; 7 (2): 167–80.
15. Ronca F et al. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6 (Suppl. A): 14–21.
16. Calamia V et al. Secretome analysis of chondroitin sulfate-treated chondrocytes reveals anti-angiogenic, anti-inflammatory and anti-catabolic properties. *Arthritis Res Ther* 2012; 14 (5): R202.
17. Du Souich P, Verges J. Simple approach to predict the maximal effect elicited by a drug when plasma concentrations are not available or are dissociated from the effect, as illustrated with chondroitin sulfate data. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70 (1): 5–9.
18. Towheed TE et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD002946.
19. Towheed TE. Glucosamine Therapy for Osteoarthritis: An Update. *J Rheumatol* 2007; 34: 1787–90.
20. Herrero-Beaumont G et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum* 2007; 56 (2): 555–67.
21. Reginster JY et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 357 (9252): 251–6.
22. Bruyere O et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomized, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16 (2): 254–60.
23. Poolsup N et al. Glucosamine long-term treatment and the progression of knee osteoarthritis: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Pharmacother* 2005; 39 (6): 1080–7.
24. Anderson JW et al. Glucosamine effects in humans: a review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations and efficacy. *Food Chem Toxicol* 2005; 43 (2): 187–201.

25. Sivojelezova A et al. Glucosamine use in pregnancy: an evaluation of pregnancy outcome. *J Womens Health (Larchmt)* 2007; 16 (3): 345–8.
26. Volpi N. Chondroitin sulfate for the treatment osteoarthritis? *Curr Med Chem* 2005; 4: 221–34.
27. Schneider H et al. Symptom-Modifying Effect of Chondroitin Sulfate in Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials Performed with StructumR. *Open Rheumatol J* 2012; 6: 183–9.
28. Michel BA et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (3): 779–86.
29. Wildi LM et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (6): 982–9.
30. Hochberg MC et al. The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin* 2008; 24 (11): 3029–35.
31. Hochberg M. Structure effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trial of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 28–31.
32. Lee YH et al. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2010; 30 (3): 357–63.
33. Lippiello L et al. Beneficial effect of cartilage structure modifying agents tested in chondrocyte and rabbit instability model osteoarthritis. *Arthr Rheum* 1999; Suppl. 42: 256.
34. McAlindon TE et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000; 283 (11): 1469–75.
35. Wandel S et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: bmj.c4675.
36. Беневоленская Л.И. и др. Эффективность препарата Терафлекс у больных с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов (открытое рандомизированное исследование). *PMЖ* 2005; 13 (8): 525–8. / Benevolenskaia L.I. i dr. Effektivnost' preparata Terafleks u bol'nykh s osteoartrozom kolennykh i tazobedrennykh sustavov (otkrytoe randomizirovannoe issledovanie). *RMZh*. 2005; 13 (8): 525–8. [in Russian]
37. Лиля А.М. и др. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника (результаты клинического исследования). *PMЖ*. 2005; 13 (24): 1618–22. / Lila A.M. i dr. Terafleks v kompleksnoi terapii osteoartroza kolennykh sustavov i osteokhondroza pozvonochnika (rezul'taty klinicheskogo issledovaniia). *RMZh*. 2005; 13 (24): 1618–22. [in Russian]
38. Алексеева Л.И. и др. Сравнение постоянного и интермиттирующего лечения больных остеоартрозом коленных суставов комбинированным препаратом Терафлекс. *Научно-практ. ревматология*. 2008; 3: 68–72. / Alekseeva L.I. i dr. Svravnenie postoiannogo i intermitiruiushchego lecheniia bol'nykh osteoartrozom kolennykh sustavov kombinirovannym preparatom Terafleks. *Nauchno-prakt. revmatologiya*. 2008; 3: 68–72. [in Russian]
39. Clegg DO et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006; 354 (8): 795–808.
40. GAIT. *Arthritis Rheumatis* 2008; 58 (10): 3183–91.
41. Hochberg MC et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis* 2015; 0: 1–8.
42. Fransen M et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. <http://ard.bmj.com/on March 6, 2015>
43. Martel-Pelletier J et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 547–56.
44. Jordan KM et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145–55.
45. Zhang WL et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15 (9): 981–1000.
46. Zhang WL. 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: 476–99.
47. Hochberg MC et al. As with glucosamine, do not recommend the use of chondroitin sulfate in OA patients. Current ACR treatment guidelines recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 465–74.
48. Криштейн О.С., Голубев Г.Ш. Оценка доказательств эффективности средств, претендующих называться «структурно-модифицирующими препаратами», 2004–2007 гг. *Клин. фармакология и фармакоэкономика*. 2008; 1: 55–88. / Krigshstein O.S., Golubev G.Sh. Otsenka dokazatel'stv effektivnosti sredstv, pretenduiushchikh nazyvat'sia «strukturno-modifitsiruiuiimi preparatami», 2004–2007 gg. *Klin. farmakologiya i farmakoekonomika*. 2008; 1: 55–88. [in Russian]
49. Obermeyer W. Economically Motivated Adulteration in the Dietary Supplement Market Place. *Consumer Lab.com*.
50. Zhang WL et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16 (2): 137–62.
51. Bannuru RR et al. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for knee osteoarthritis: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 162: 46–54.
52. McAlindon TE et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22 (3): 363–8.
53. Reginster JY et al. Comments on the discordant recommendations for the use of symptomatic slow acting drugs in knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2015; 31 (Issue 5).
54. Nelson AE et al. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The Chronic Osteoarthritis Management Initiative of the U.S. Bone and Joint Initiative. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43: 701–12.
55. Suri P et al. Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities. *PMR* 2012; 4 (5 Suppl.): S10–9.
56. Rosemann T et al. Osteoarthritis: quality of life, comorbidities, medication and health service utilization assessed in a large sample of primary care patients. *J Orth Surg Res* 2007; 2: 12.
57. Zhu K et al. Association of back pain frequency with mortality, coronary heart events, mobility, and quality of life in elderly women. *Spine* 2007; 32: 2012–8.
58. Hawker GA. All-Cause Mortality and Serious Cardiovascular Events in People with Hip and Knee Osteoarthritis: A Population Based Cohort Study. *PLoS One* 2014; 9 (3): e91286.
59. Penttinen J. Risk of myocardial infarction among subjects visiting a doctor because of back disorder. A case-control study in Finnish farmers. *Spine* 1995; 20: 2774–6.
60. Torrance N et al. Severe chronic pain is associated with increased 10 year mortality. A cohort record linkage study. *Eur J Pain* 2010; 14 (4): 380–6.
61. Andersson HI. Increased mortality among individuals with chronic widespread pain relates to lifestyle factors: a prospective population-based study. *Disabil Rehabil* 2009; 31 (24): 1980–7.
62. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2014; 22: 363–88.
63. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced Hypertension: An Unappreciated Cause of Hypertension. *Am J Med* 2012; 125: 14–22.
64. Fournier JP et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 1533–40.
65. Mc Gettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011. <http://journals.plos.org>
66. Van Staa TP et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of fractures. *Bone* 2000; 27: 563–8.
67. Верткин А.Л., Алексеева Л.И., Наумов А.В. и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. *PMЖ*. 2008; 16 (7): 478–80. / Vertkin A.L., Alekseeva L.I., Naumov A.V. i dr. Osteoartroz v praktike vracha-terapevta. *RMZh*. 2008; 16 (7): 478–80. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Вовк Елена Ивановна – доц. каф. терапии, клин. фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО ИГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: shurick046@yandex.ru