

ОСТЕОАРТРОЗ – НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СИМПТОМ-МОДИФИЦИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ЗАМЕДЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, А.А. Клименко, А.А. Кондрашов, В.С. Шеменкова, В.А. Егорова

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Контакты: Надежда Александровна Шостак nshostak44@mail.ru

Цель исследования – изучить эффективность, переносимость и безопасность препарата Артрадол у пациентов с остеоартрозом коленных суставов.

Материалы и методы. В исследование были включены 35 пациентов обоих полов, средний возраст $63,45 \pm 6,9$ года, с гонартрозом (ГА) II и III стадий и интенсивностью болевого синдрома при ходьбе по визуально-аналоговой шкале > 40 мм. Всем больным назначался Артрадол (хондроитин сульфат) внутримышечно через день по 0,1 г (первые 3 инъекции), с 4-й инъекции – по 0,2 г в течение 2 мес. Оценивались динамика индекса WOMAC, теста «Встань и иди» (в секундах), потребность в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), эффективность терапии по мнению врача и пациента.

Результаты. Наступление клинического эффекта отмечалось в среднем к 18-му дню лечения. Снижение потребности в приеме НПВП отметили 97 % больных, отменили НПВП в 62 % (22) случаев. Статистически значимое уменьшение суммарного показателя WOMAC, теста «Встань и иди» отмечено по окончании лечения. У 97,0 % пациентов терапия привела к значительному улучшению состояния.

Заключение. Препарат Артрадол обладает высокой клинической эффективностью и безопасностью, отчетливым симптом-модифицирующим эффектом замедленного действия, что делает актуальным его использование в лечении ГА.

Ключевые слова: остеоартроз, гонартроз, симптом-модифицирующие препараты замедленного действия, хондроитин сульфат, Артрадол

OSTEOARTHRISIS: NEW POSSIBILITIES FOR DELAYED-ACTING SYMPTOM-MODIFYING THERAPY

N.A. Shostak, N.G. Pravdyuk, A.A. Klimenko, A.A. Kondrashov, V.S. Shemenkova, V.A. Egorova
Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Ministry of Health of Russia, Moscow

Objective: to study the efficacy, tolerability, and safety of Artradol in patients with knee osteoarthritis.

Subjects and methods. The investigation enrolled 35 patients of both sexes, mean age $63,45 \pm 6,9$ years, with stages II and III gonarthrosis and walking pain intensity > 40 mm visual analog scale. All the patients were given Artradol (chondroitin sulfate) intramuscularly every other day in a dose of 0,1 g (the first 3 injections), its fourth injection was 0,2 g used for 2 months. Changes in the WOMAC index, up-and-go test, as well as the need to use nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and therapeutic efficiency as viewed by the physician and patient were estimated.

Results. The clinical effect of the drug occurred by the average treatment day of 18. Lower needs for NSAIDs were noted in 97 % of the patients; NSAIDs were discontinued in 22 (62 %) cases. There was a statistically significant decrease in the total scores of the WOMAC and up-to-go tests on therapy completion. The therapy resulted in considerable improvement in 97,0 % of the patients.

Conclusion. Artradol has high clinical efficacy and safety and a noticeable delayed-acting symptom-modifying effect, which makes it relevant for use in the treatment of gonarthrosis.

Key words: osteoarthritis, gonarthrosis, delayed-acting symptom-modifying effect, chondroitin sulfate, Artradol

Введение

Согласно современным представлениям, остеоартроз (ОА) рассматривается как группа заболеваний различной этиологии, имеющих одинаковые биологические, морфологические и клинические исходы, при которых в патологический процесс вовлекается не только суставной хрящ, но и субхондральная кость,

связки, капсула, синовиальная мембрана и периартикулярные мышцы [1]. За последние годы представления о природе и механизмах развития ОА претерпели значительные изменения. Еще несколько десятилетий назад изменения в хряще при ОА рассматривались только как следствие естественной возрастной инволюции и дегенерации. В настоящее время ключевое

значение в развитии болезни придается нарушению метаболизма хряща, воспалению и изменениям субхондральной кости. Воспалительный процесс затрагивает практически все структуры сустава с формированием хондрита, синовита и остеоита. Хронический воспалительный процесс в синовиальной оболочке способствует изменению метаболизма хондроцитов и нарушению баланса между анаболическими (синтетическими) и катаболическими (деструктивными) процессами с преобладанием последних.

В основе нарушения метаболизма хряща лежат количественные и качественные изменения протеогликанов – белково-полисахаридных комплексов, обеспечивающих стабильность структуры коллагеновой сети, которая является основой хрящевого матрикса. Важное значение имеют активация матричных протеиназ (коллагеназы, фосфолипазы А2), гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли α) и дефицит противовоспалительных цитокинов, например трансформирующего фактора роста- β и ингибитора плазминогена-1, которые усиливают катаболические процессы в пораженном хряще [2]. Цитокины способны тормозить синтез ингибиторов энзимов, что приводит к увеличению их активности, и запускается лизосомальный путь клеточного повреждения с разрушением коллагеновых волокон II типа и деградацией протеогликановых макромолекул. Один из механизмов деструктивных процессов в суставах связан с гиперэкспрессией изоформы синтетазы оксида азота (NO) – фермента, регулирующего образование NO под действием интерлейкина-1. Повышение уровня NO приводит к развитию резистентности хондроцитов к действию факторов роста, что подавляет синтез компонентов хрящевого матрикса, а также индуцирует апоптоз хондроцитов. Однако в настоящее время уделяется большое внимание и состоянию субхондральной кости как фактору риска и прогрессирования ОА [2].

На основе современных знаний о патогенезе заболевания, общая терапевтическая тактика при ОА складывается из трех базисных направлений:

- 1) механическая разгрузка пораженных суставов;
- 2) купирование синовита;
- 3) предотвращение прогрессирования заболевания.

Все медикаментозные методы лечения ОА делятся на 2 основные группы:

1) симптом-модифицирующие средства быстрого действия (простые и опиоидные анальгетики, НПВП, внутрисуставное введение глюкокортикостероидов, трансдермальные формы лекарств), применяемые в целях купирования болевого синдрома и воспаления;

2) симптом-модифицирующие средства замедленного действия (хондроитин сульфат (ХС), глюкозамин сульфат, неомыляемые соединения сои и авокадо, препараты гиалуроновой кислоты, диацереин и др.), уменьшающие воспаление в суставах, обладающие болезнью-модифицирующим эффектом.

Обладая тропностью к хрящу, симптом-модифицирующие препараты замедленного действия способны стимулировать синтез хрящевого матрикса, угнетая его деструкцию. К этой же группе относят и препараты, находящиеся на стадии доклинических исследований, – ингибиторы агрегганазы, циклооксигеназы-2, ликофелон (ингибитор циклооксигеназы и липооксигеназы-5), ингибитор NO-синтетазы (iNOS), ингибитор митогенактивирующего протеина (MAP), ингибиторы металлопротеиназ (ММР, в том числе тканевого ингибитора ММР), стронция ранелат.

На сегодняшний день имеется большое количество данных о симптом-модифицирующих свойствах ХС, который традиционно остается препаратом выбора с обширной базой доказательных исследований эффективности и безопасности и вошел в пятерку препаратов, рекомендованных Европейской антиревматической лигой (EULAR, 2008) для лечения ОА [3, 4].

В настоящее время в терапии ОА используют различные лекарственные формы ХС. Широкое применение нашел препарат Артрадол (производство ФГУП «Курская биофабрика – фирма «БИОК»), содержащий лиофилизированный порошок ХС для приготовления раствора для внутримышечных инъекций. Препарат производится из высококачественного сырья с использованием современных технологий. Артрадол, как и другие препараты ХС, подавляет активность ферментов, вызывающих деграцию суставного хряща, стимулирует выработку хондроцитами протеогликанов, усиливает метаболические процессы в хряще и субхондральной кости, оказывает влияние на фосфорно-кальциевый обмен в хрящевой ткани.

На кафедре факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова проведено открытое исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Артрадол у пациентов с ОА коленных суставов.

Материалы и методы

В исследование были включены 35 больных (женщин – 31, мужчин – 4), средний возраст которых составил $63,45 \pm 6,9$ года, страдающих гонартрозом (ГА) II и III стадий с интенсивностью болевого синдрома при ходьбе, оцененной по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в $58,0 \pm 10,7$ мм (таблица).

Всем больным назначался препарат Артрадол (ХС) внутримышечно через день по 0,1 г (первые 3 инъекции), с 4-й инъекции – по 0,2 г, суммарно 30 инъекций. Пациенты продолжали при необходимости принимать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в период исследования.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и Рекомендациями комитета по этике, проводящим экспертизу биомедицин-

Исходная характеристика больных

| Показатели | Значения |
|--|-------------------|
| Число больных | 35 |
| Мужчины/женщины | 4/31 |
| Возраст, годы ($M_{cp} \pm \sigma$) | 63,45 \pm 6,9 |
| Рост, см ($M_{cp} \pm \sigma$) | 165,6 \pm 6,7 |
| Вес, кг ($M_{cp} \pm \sigma$) | 78,771 \pm 12,4 |
| Индекс массы тела, кг/м ² ($M_{cp} \pm \sigma$) | 28,820 \pm 4,1 |
| II рентгенологическая стадия ГА | 23 (65,7 %) |
| III рентгенологическая стадия ГА | 12 (34,3 %) |
| Длительность ГА, годы ($M_{cp} \pm \sigma$) | 11,2 \pm 0,92 |
| Длительность обострения, мес ($M_{cp} \pm \sigma$) | 7,5 \pm 0,7 |

ских исследований [5]. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Критериями включения в исследование явились:

- 1) мужчины и женщины в возрасте 45–75 лет;
- 2) установленный диагноз первичного тиббиофemorального ОА согласно критериям Американской коллегии ревматологии (2003);
- 3) выраженность боли при ходьбе > 40 мм по ВАШ;
- 4) II или III стадия ОА по классификации J. Kellgren и J. Lawrence;
- 5) необходимость в приеме НПВП в течение не менее 30 дней за последние 3 мес;
- 6) подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Оценка эффективности терапии проводилась на 4-м и 6-м визитах (V4, V6) в сравнении с результатами от 1-го визита (V1) и включала:

- 1) индекс WOMAC (боль, скованность, функциональная недостаточность (ФН));
- 2) показатель теста «Встань и иди» (в секундах);
- 3) потребность в приеме НПВП (снижение суточной дозы, отмена);
- 4) эффективность терапии по мнению врача и пациента в конце исследования по трем градациям: «без эффекта», «удовлетворительный эффект» и «хороший эффект».

Тест «Встань и иди» проводился всем больным до начала лечения, через 3 мес лечения и через 2 мес после прекращения курса терапии. В соответствии с протоколом для проведения теста использовали стул с подлокотниками, секундомер и пространство длиной 5 м. Пациента просили встать со стула, пройти 5 м, обойти предмет на полу, вернуться и сесть снова на стул. Больного предупреждали, что время, за которое он выполнит это действие, будет измерено. Этот

тест хорошо отражает реальные возможности пациента в повседневной жизни, так как именно процесс подъема или безопасной посадки на стул, а также необходимость маневра (обойти предмет) позволяют выявить неспособность удерживать равновесие и его функциональную активность.

Оценка безопасности лечения осуществлялась на протяжении всего исследования. При возникновении нежелательного явления (НЯ) определялась его выраженность (легкая, средняя, выраженная), связь с назначением исследуемого препарата, необходимость приема сопутствующей терапии.

Всем больным согласно протоколу исследования была проведена оценка физикальных и лабораторных данных (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи) на этапе включения в исследование и в ходе наблюдения.

Полученные результаты были обработаны непараметрическим и параметрическим методами статистики с использованием критериев Вилкоксона и Манна–Уитни. Статистические различия считались значимыми при значении $p < 0,05$. Результаты наблюдений обработаны с использованием программы Statistica 7.0.

Результаты и обсуждение

Срок наступления клинического эффекта (уменьшение болевого синдрома в коленных суставах, увеличение функциональной активности), по мнению пациентов, составил в среднем 18 (14; 25) дней лечения; срок уменьшения суточной потребности в приеме НПВП – 20,5 (16; 28) дня. Получено, что 34 (97 %) больных в ходе лечения отметили снижение потребности в приеме НПВП, 22 (62 %) пациента отменили прием НПВП. Данные по анальгетическому эффекту изучаемого препарата согласуются с недавно полученными результатами исследования по эффективности ХС и глюкозамина сульфата при ОА, показавшими значимую клиническую эффективность в снижении болевого синдрома при хорошей переносимости [6].

В процессе лечения Артрадолом отмечалось статистически значимое уменьшение боли по ВАШ в опроснике WOMAC с 231,9 (193,0; 222,0) до 174,4 (136,0; 190,0) мм с последующим улучшением этих показателей в отсроченном периоде (выраженность боли V6 составила 140,4 (82,0; 152,0) мм) (рис. 1).

Сходная положительная динамика со статистически значимым отличием получена в отношении скованности и уменьшения ФН сустава по WOMAC (рис. 2, 3).

Статистически значимое уменьшение (на 20 % от исходного значения) суммарного показателя WOMAC в процессе лечения препаратом Артрадол демонстрирует хорошую эффективность препарата, а также стойкий эффект последствия в уменьшении выраженности боли и сохраняющейся функциональной активности больного (рис. 4).

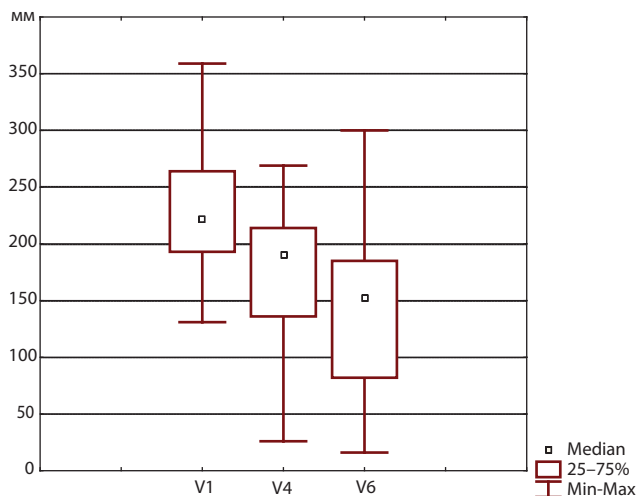


Рис. 1. Динамика суммарного показателя боли (ВАШ, мм по WOMAC) в процессе терапии препаратом Артрадол

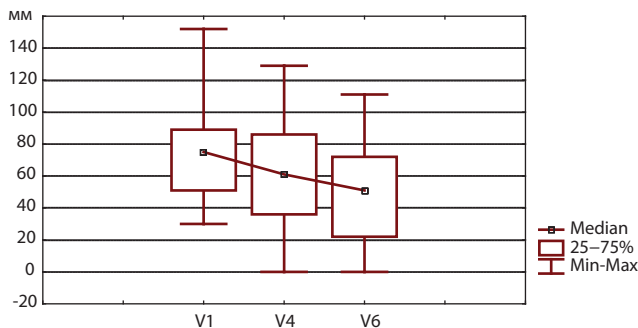


Рис. 2. Динамика суммарного показателя скованности в исследуемом суставе (ВАШ, мм по WOMAC) в процессе терапии

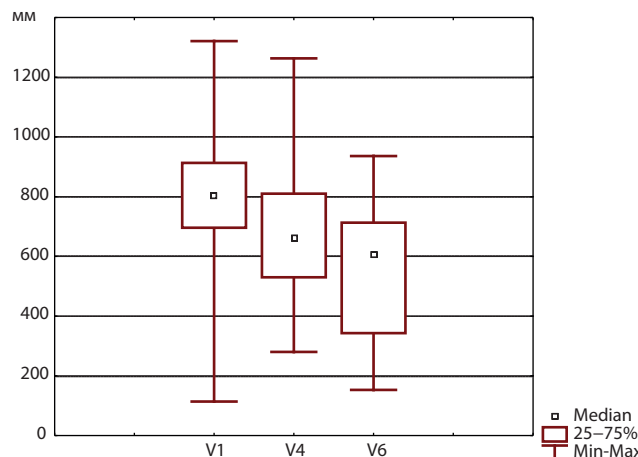


Рис. 3. Динамика суммарного показателя ФН в исследуемом суставе (ВАШ, мм по WOMAC)

Во многих зарубежных рандомизированных контролируемых исследованиях зарегистрирован симптом-модифицирующий эффект ХС: достоверное уменьшение боли по сравнению с монотерапией НПВП [7, 8], улучшение функциональной способно-

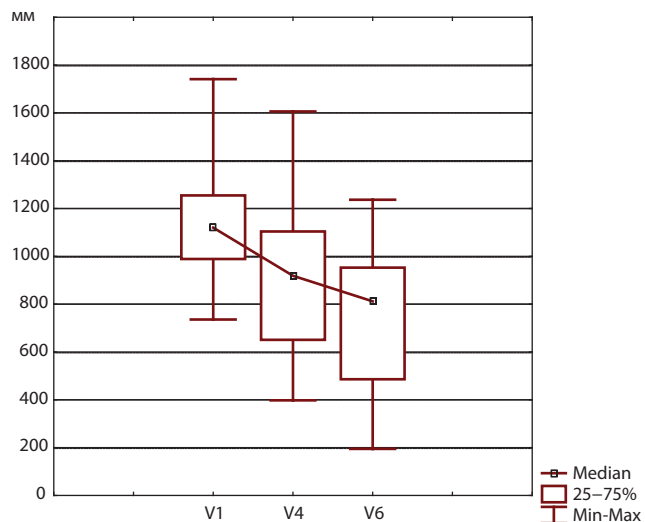


Рис. 4. Динамика общего суммарного показателя WOMAC в исследуемом суставе (ВАШ, мм) в процессе терапии препаратом Артрадол

сти суставов и хорошая переносимость препарата. Проведены метаанализы, объединившие данные по изучению клинической эффективности и переносимости ХС у больных ОА коленных и тазобедренных суставов, включенных в двойные слепые контролируемые исследования [9]. Анализ показал наличие у ХС собственного анальгетического и противовоспалительного действия, что проявляется в уменьшении клинических признаков ОА (боль, скованность, ограничение движений) на фоне снижения суточной дозы или отмены НПВП и других анальгетиков.

В нашем исследовании проводился тест «Встань и иди», отражающий функциональную активность пациентов с ГА. Время прохождения предложенной дистанции после вставания со стула на фоне лечения исследуемым препаратом уменьшалось. Данный показатель, в начале лечения равный в среднем $18 \pm 3,9$ с, статистически значимо уменьшался к V4 до $14 \pm 3,8$ с ($p < 0,05$), что сохранялось и через 2 мес наблюдения после завершения терапии ($13 \pm 3,2$ с; $p < 0,05$) (рис. 5).

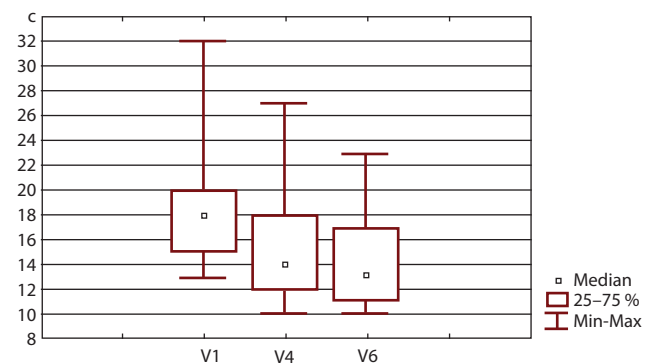


Рис. 5. Динамика показателей теста «Встань и иди» (в секундах) в процессе лечения исследуемым препаратом

Терапия с использованием Артрадола, по мнению пациентов и врача, у 34 (97 %) и 33 (94 %) пациентов соответственно привела к значительному улучшению состояния (эффективность терапии – «хорошая»). В одном случае, по мнению врача, эффект от лечения оказался удовлетворительным, у 1 пациента, по мнению врача и пациента, терапия оказалась неэффективной.

Изучение безопасности исследуемого препарата основывалось на оценке НЯ. В лабораторных показателях анализов крови и мочи значимых отклонений на фоне лечения Артрадолом выявлено не было. У 4 (11,4 %) больных отмечалось возникновение НЯ легкой степени тяжести, не связанное с исследуемым препаратом, не требующее отмены терапии.

Заключение

Применение препарата Артрадол продемонстрировало высокую клиническую эффективность у 97 % больных ГА, выражающуюся в уменьшении интенсивности болевого синдрома и улучшении функциональной активности суставов по данным опросника WOMAC ($p < 0,05$). Статистически значимая динамика показателей функционального теста «Встань и иди»

в процессе лечения исследуемым препаратом является отражением его положительного влияния на двигательную активность пациентов с ГА ($p < 0,05$). Полученные данные в виде снижения потребности в приеме НПВП в среднем к 21-му дню лечения, а также стойкого эффекта последствия в течение 2 мес после отмены препарата свидетельствуют о замедленном симптом-модифицирующем действии препарата Артрадол, который продемонстрировал высокий профиль безопасности: в ходе исследования не зарегистрированы НЯ, связанные с назначением исследуемого препарата.

ОА входит в число 10 наиболее распространенных инвалидизирующих заболеваний. Неотъемлемым компонентом лечения ОА является назначение симптоматических препаратов замедленного действия. Проведенное исследование позволяет положительно оценить применение препарата Артрадол (ХС) у больных ОА коленного сустава, обладающего высокой клинической эффективностью и безопасностью, отчетливым симптом-модифицирующим эффектом замедленного действия, что делает актуальным его использование в лечении ГА.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Goldring M.B. The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(9):1916–26.
2. Шостак Н.А. Остеоартроз-2013 – новые направления в лечении. *Фарматека* 2013;7:17–22.
3. Zhang W., Doherty M., Leeb B.F. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66(3):377–88.
4. Zhang W., Doherty M., Peat G. et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(3):483–9.
5. Weijer C., Dickens B., Meslin E.M. Bioethics for clinicians: 10. Research ethics. *CMAJ* 1997;156(8):1153–7.
6. Fransen M., Agaliotis M., Nairn L. et al.; on behalf of the LEGS study collaborative group. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis* 2014. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954.
7. Morreale P., Manopulo R., Galati M. et al. Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin-sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 1996;23(8):1385–91.
8. Аникин С.Г., Алексеева Л.И. Хондроитин сульфат: механизмы действия, эффективность и безопасность при терапии остеоартроза. *Совр ревматол* 2012;(3): 78–82.
9. Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J.S. A metaanalysis of chondroitin-sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000;27:205–11.