

[УДК 616.72-085:616-056.52](#)

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА ТЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Л.В. Васильева, Д.И. Лахин, Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко,
Центральная городская клиническая больница г. Липецка

Лахин Дмитрий Иванович – e-mail: dmitrylakhin@yandex.ru

Статья посвящена повышению эффективности лечения больных остеоартрозом с метаболическим синдромом (МС). В настоящее время известно, что наличие МС может негативно сказаться на суставном статусе у больных остеоартрозом. В связи с этим отслеживалась динамика суставных показателей у пациентов контрольной группы и больных, принимавших метформин (Сиофор®) на протяжении 12 месяцев. На фоне приема препарата Сиофор® удалось достичь достоверно благоприятных изменений по шкалам Lequesne и WOMAC, а также выраженности болевого синдрома в покое и при движении. Полученные результаты позволяют рекомендовать включение препарата Сиофор® (метформин) в комплексное лечение больных остеоартрозом с МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, остеоартроз, Сиофор®, метформин.

Article is devoted increase of efficiency of treatment of patients with osteoarthritis and a metabolic syndrome (MS). Now it is known, that presence MS can negatively affect the articulate status at patients with osteoarthritis. In this connection dynamics of articulate indicators at patients of control group and the patients accepting Siofor throughout 12 months was traced. Against reception siofor it was possible to reach authentically favorable changes on scales Lequesne and WOMAC, and also expressivenesses of a painful syndrome in rest and at movement. The received results allow to recommend inclusion Siofor (metformin) in complex treatment of patients with osteoarthritis and a metabolic syndrome.

Key words: a metabolic syndrome, osteoarthritis, Siofor, metformin.

Метаболический синдром (МС) – представляет собой комплекс метаболических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность – нарушение инсулиноопосредованной утилизации глюкозы периферическими тканями [1]. Каждый из компонентов МС (инсулинорезистентность, дислипидемия, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение) является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а их сочетание в рамках МС в значительной степени ускоряет развитие и прогрессирование атеросклеротических сосудистых заболеваний, сердечно-сосудистых катастроф [2, 3].

Остеоартроз на сегодняшний день является наиболее распространенной формой суставной патологии, поражающей не менее 20% населения земного шара [4]. Поздняя диагностика и малоэффективная терапия приводят к снижению качества жизни больных, росту временной нетрудоспособности и ранней инвалидизации лиц трудоспособного возраста. На сегодняшний день получены данные о взаимосвязи остеoarтроза с метаболическими нарушениями [5]. Инсулинорезистентность, ключевое звено МС, способствуя увеличению продукции гликированных соединений, вызывает повышенное образование кислородных радикалов, провоцирующих эндотелиальную дисфункцию [6]. Обнаружена тесная корреляция между содержанием триглицеридов (ТГ) и способностью фагоцитов синтезировать ФНО- α [7]. Была выявлена взаимосвязь между дислипидемией и окислительным стрессом с эрозивными изменениями в хряще [8], ассоциации МС с более тяжелым поражением суставного хряща по данным артроскопии у пациентов остеoarтрозом, осложненным вторичным синовитом [8, 9]. Таким образом, наличие признаков МС у больных остеoarтрозом ассоциируется с более тяжелым поражением хряща и рецидивирующими синовитами [10].

В настоящее время одним из наиболее эффективных средств для коррекции МС является метформин. Установлено, что метформин обладает гиполлипидемическим и антиатерогенным действием [10, 11, 12], снижает риск образования тромбов [10, 13]. Кроме того, имеются данные, что препарат способен ингибировать высвобождение провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 [14], способствующих персистенции воспаления, в том числе и в тканях суставов, с развитием хондрита, остейта, синовита [15].

Цель исследования: оценить клиническую эффективность препарата Сиофор® (метформин) в отношении суставного статуса у больных остеoarтрозом с МС.

Материал и методы

В обследование были включены 68 больных остеoarтрозом с МС. Все пациенты находились на стационарном лечении в ревматологическом отделении МУЗ «Центральная городская клиническая больница города Липецка» в 2006–2009 гг. Обследованные больные были подразделены на две группы. В контрольную группу, состоящую из 33 человек, вошли больные остеoarтрозом с диагностированным МС –

25 женщин и 8 мужчин в возрасте от 47 до 76 лет (средний $61,1 \pm 1,66$ лет), получавшие патогенетическое лечение остеoarтроза. В основной группе оказалось 35 пациентов, больных остеoarтрозом с признаками МС – 30 женщин и 5 мужчин в возрасте от 48 до 73 лет (среднем $60,2 \pm 1,28$ года), получавших на фоне патогенетической терапии остеoarтроза Сиофор®.

При поступлении в стационар у всех больных, включенных в исследование, был диагностирован МС на основании критериев, разработанных комитетом экспертов Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP ATP III, 2001 г.). МС устанавливался при наличии у пациента трех и более из следующих признаков [16]:

- абдоминальное ожирение (окружность талии > 102 см у мужчин, > 88 см у женщин);
- уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л;
- ХС ЛПВП < 1 ммоль/л у мужчин, $< 1,3$ ммоль/л у женщин;
- артериальная гипертензия (АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.);
- показатели глюкозы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л.

Среди пациентов длительность течения остеoarтроза составила до 5 лет у 34,4% больных, 5–10 лет – у 38,7%, более 10 лет – у 26,9% пациентов. При рентгенологическом исследовании изменения I ст. (по I. Kellgren и I. Lawerens) были выявлены у 4,5% больных, II ст. – у 86,2%, III ст. – у 9,3% больных. Наличие синовитов выявлялось клинически и подтверждалось инструментально (с помощью УЗИ либо МРТ). Среди сопутствующей патологии отмечалась артериальная гипертензия (100%), ожирение (100%), ИБС (84,3%).

Оценка тяжести суставного синдрома проводилась путем подсчета числа пораженных суставов (суставного счета), числа припухших (дефигурированных) суставов, оценки интенсивности болевого синдрома в покое и при движении по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (мм). Этот тест отражал общую выраженность суставной боли по оценке больного, с использованием 100-миллиметровой шкалы боли, где 0 означает отсутствие боли, а 100 – максимальную интенсивность боли [17]. При этом отдельно была оценена интенсивность болевого синдрома в покое и при движении. Индекс Lequesne включал оценку боли в покое и при ходьбе (5 вопросов), максимально проходимого расстояния (1 вопрос) и повседневной активности (4 вопроса). Балльная оценка каждого вопроса суммировалась и составляла счет тяжести заболевания. Индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster University) определялся с помощью опросника для самостоятельной оценки пациентом выраженности боли в покое и при ходьбе (5 вопросов), выраженности и длительности скованности (2 вопроса) и функциональной недостаточности в повседневной деятельности (17 вопросов). При этом оценка проводилась по шкале ВАШ (в мм), а затем все показатели суммировались [17].

Во время стационарного лечения пациенты обеих групп получали нестероидные противовоспалительные препараты

(нимесулид 100 мг х 2 р либо мелоксикам 15 мг утром), хондропротекторы (хондроитин сульфат 100 мг в/м или алфлутоп 1,0 в/м), при наличии синовитов внутрисуставно вводили ксефокам (8 мг) после пункции сустава. Амбулаторно пациенты также получали хондропротекторы (Хондролон 100 мг в/м № 20 по 2 курса в год либо алфлутоп 1,0 в/м № 20 по 2 курса в год). НПВП системно амбулаторно пациенты обеих групп не принимали. При осмотре (спустя 3, 6 и 12 месяцев) и наличии синовитов пациентам вводили 8 мг лорноксикама внутрисуставно после пункции сустава. Сиофор® получали пациенты основной группы по 500 мг 2 раза в сутки на протяжении 12 месяцев. В обеих группах отслеживались значения выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ в покое и при движении, индексов Lequesne и WOMAC на 1–3-й, 7–10-й день стационарного лечения, а также спустя 3, 6 и 12 месяцев. Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel пакета Microsoft Office 2003. Подсчитывали величину средней ошибки. Достоверность различий изученных показателей в контрольной и опытной группах определяли с помощью парного критерия Стьюдента.

Результаты исследования

У пациентов обеих групп чаще всего были поражены коленные суставы (91,4% пациентов контрольной группы, 97,1% – основной). Деформация коленных суставов была выявлена у 57,1% пациентов контрольной группы и у 48,6% основной. В обеих группах поражение суставов нижних конечностей составляло 100%, что косвенно подтверждает влияние избыточной массы тела на течение суставного синдрома. За счет комплексного лечения в стационаре (регулярного приема нестероидных противовоспалительных препаратов, локальных методов лечения – внутрисуставных инъекций, физиотерапевтических методов лечения) на 7–10-й

день удалось достичь достоверного снижения выраженности болевого синдрома по всем 4 показателям – индекс ВАШ в покое и при движении, индекс Lequesne, WOMAC ($p < 0,001$). Пациенты, получавшие Сиофор®, смогли сохранить достоверность снижения выраженности болевого синдрома по всем 4 показателям через 3, 6 и 12 месяцев, однако эти цифры были несколько выше, по сравнению с результатами, достигнутыми в стационаре, что связано с тем, что амбулаторно пациенты системно не принимали нестероидных противовоспалительных препаратов (таблица).

У пациентов контрольной группы достоверных различий по индексу ВАШ в покое и при движении, индексу Lequesne через 3, 6, 12 месяцев и в начале лечения найдено не было, а по индексу WOMAC через 12 месяцев было выявлено достоверное увеличение выраженности болевого синдрома на 6,7% ($p < 0,01$).

Изначально уровень показателя ВАШ при движении в основной группе был достоверно выше по отношению к контрольной ($p < 0,05$), однако уже через 6 месяцев наблюдения от достоверно понизился и оставался ниже до конца лечения ($p < 0,001$). Достоверное снижение уровня ВАШ в покое у пациентов опытной группы было достигнуто через 3 месяца ($p < 0,001$), по всем остальным показателям достоверность снижения выраженности болевого синдрома была подтверждена через 6 месяцев наблюдения и сохранялась до конца исследования ($p < 0,001$). Различий по количеству болезненных суставов у пациентов получено не было, однако припухших суставов в основной группе через 6 и 12 месяцев обнаружено не было, в то время как в контрольной группе число припухших суставов в течение наблюдения статистически достоверно не менялось.

Обсуждение

В настоящее время метформин (Сиофор®) является одним из наиболее эффективных препаратов для коррекции МС.

ТАБЛИЦА.

Динамика проявлений выраженности суставного синдрома у больных остеоартрозом с МС за 12 месяцев

Показатель	Группа	1–3-й день	7–10-й день	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Суставной счет	Контрольная	4,86±0,63	4,83±0,63	4,97±0,62	4,97±0,03	5,03±0,62
	Основная	5,5±0,59	5,3±0,57	5,1±0,51	4,8±0,51	4,8±0,51
p		0,461	0,581	0,871	0,972	0,774
Припухшие суставы	Контрольная	1,54±0,33	0,34±0,15	1,26±0,32	1,4±0,32	1,5±0,33
	Основная	1,2±0,2	0	0,2±0,09	0	0
p		0,375		<0,001		
ВАШ в покое, мм	Контрольная	20,9±1,49	10,7±0,6	18,9±1,57	20,1±1,54	21,5±1,62
	Основная	22,0±1,47	10,7±0,65	12,2±0,8	10,3±0,53	9,3±0,29
p		0,601	1	<0,001	<0,001	<0,001
ВАШ при движении, мм	Контрольная	56,5±0,67	30,6±0,55	53,3±1,86	55,2±1,54	57,1±1,55
	Основная	58,8±0,57	29,9±0,37	50,5±0,74	48,3±0,70	44,7±1,21
p		0,011	0,29	0,158	<0,001	<0,001
Индекс Lequesne, баллы	Контрольная	22,5±1,17	17,2±0,2	20,1±0,47	21,3±0,3	21,6±0,29
	Основная	23,5±0,38	17,5±0,18	18,8±0,23	18,1±0,23	17,2±0,2
p		0,408	0,268	0,014	<0,001	<0,001
Индекс WOMAC, см	Контрольная	104,07±17,7	65,7±14,7	99,65±31,22	107,01±17,7	111,01±18,2
	Основная	108,79±20,9	67,8±8,74	95,19±10,90	92,63±9,77	90,85±9,75
p		0,864	0,901	0,891	<0,001	<0,001

Этот препарат длительное время применялся для лечения сахарного диабета. Однако накопленные данные позволили расширить его клиническую значимость. Устраняя инсулинорезистентность, он обладает рядом кардиоваскулярных и метаболических эффектов, оказывая положительное влияние на различные компоненты МС [1, 10, 11], доказан его профилактический эффект в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с инсулинорезистентностью [18].

В данном исследовании на фоне терапии препаратом Сиофор® в дозировке 500 мг х 2 р/сут. в течение 12 месяцев побочных нежелательных реакций у пациентов основной группы получено не было. У пациентов основной группы на фоне лечения удалось уменьшить выраженность болевого синдрома, синовитов, припухших суставов через 6 и 12 месяцев от начала лечения не регистрировалось, в то время как выраженность суставного синдрома у больных контрольной группы не только достоверно не отличалось к концу исследования от первоначальных, но даже наметилась тенденция к прогрессированию деструкции хрящевой ткани. Данные факты подтверждают положительное влияние терапии препаратом Сиофор® на течение суставного синдрома и позволяют рекомендовать его включение в комплексное лечение больных остеоартрозом с метаболическим синдромом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Haffner S.M., Valdez R.A., Hazuda H.P. Prospective analyses of the insulin resistance syndrome (Syndrome X). *Diabetes*. 1992. № 41. P. 715–722.
 2. Reaven G.V. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988. № 37. P. 1595–1607.



3. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *Российский медицинский журнал*. 2001. № 2. С. 56–60.
 4. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Под ред. Насоновой В.А., Насонова Е.Л. М.: ЛИТТЕРРА. 2003. 144 с.
 5. Збровский А.Б., Стажаров М.Ю., Мартемьянов В.Ф. Ферменты пуринового метаболизма в диагностике и дифференциальной диагностике остеоартроза и подагрического артрита. *Тер. архив*. 2000. № 4. С. 21–24.
 6. Ивлева А.Я. Новые перспективы превентивной фармакотерапии при метаболическом синдроме. *Тер. архив*. 2005. № 4. С. 90–93.
 7. Доценко Э.А., Юпатов Г.И., Чиркин А.А. Холестерин и липопротеиды низкой плотности как эндогенные иммуномодуляторы. *Клин. иммунология*. 2001. № 3. С. 6–15.
 8. Кратнов А.Е., Курылева К.В., Кратнов А.А. Связь первичного остеоартроза и метаболического синдрома. *Клин. медицина*. 2006. № 6. С. 42–46.
 9. Курылева К.В. Остеоартроз и метаболический синдром: клинико-иммунологические взаимосвязи. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ярославль. 2005. 22 с.
 10. Bailey C.J., Turner R.C. Metformin. *N. Engl. J. Med.* 1996. № 334 (9). P. 574–579.
 11. Daskalopoulou S.S., Mikhailidis D.P., Elisaf M. Prevention and treatment of metabolic syndrome. *Angiology*. 2004. № 55 (6). P. 589–612.
 12. Mamputu J.C., Wiemsperger N.F., Renier G.A. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence. *Diabetes Metab.* 2003. № 29 (4). Pt. 2. P. 71–76.
 13. Kirpichnicov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin: an update. *Ann. Intern. Med.* 2002. № 137 (1). P. 25–33.
 14. Isoda K., Young J.L., Zirlik A. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor- κ B in human vascular wall cells. *Thromb. Vasc. Biol.* 2006. № 26 (3). P. 611–617.
 15. Бадюкин В.В. Эффективность и безопасность ацеклофенака (азртал) у больных остеоартрозом. *Русский медицинский журнал*. 2005. № 13 (7). С. 392–395.
 16. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) NIH Publication. 2005. № 5 (1). 3670 p.
 17. Международные индексы оценки активности, функционального статуса и качества жизни больных ревматическими заболеваниями. М.: «Ассоциация ревматологов России». 2007. 88 с.
 18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998. № 352. P. 854–865.