

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА АМИНОАРТРИН (ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИД) У БОЛЬНЫХ ГОНАРТРОЗОМ

В.Н.Сороцкая¹, Т.С.Сальникова¹, Д.В.Горячев²

¹ - Тульская областная больница, ² - ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Глюкозамин принимает участие в синтезе соединительной ткани и благодаря этому может способствовать торможению процессов разрушения хряща и стимулированию его регенерации, что обусловило его использование для лечения остеоартроза (ОА). Глюкозамин синтезируется хондроцитами из глюкозы в присутствии глутамината и в дальнейшем используется для продукции глюкозаминогликанов и протеогликанов. Глюкозамин входит в состав гиалуроновой кислоты, представляющей собой полимер дисахарида, состоящего из глюкозамина и глюкуроновой кислоты. Исследования показали, что преимущественно экзогенный глюкозамин участвует в синтезе протеогликанов хондроцитами [1].

Глюкозамин увеличивает экспрессию генов основных компонентов протеогликанов - агрекана и перлакана [5]. Кроме того, он обладает антикатаболическим эффектом, ингибируя клеточную фосфолипазу А₂, что ведет к уменьшению активности коллагеназы. При исследовании экспрессии генов показано уменьшение интенсивности синтеза мРНК стромелизина, одновременно глюкозамин снижает уровень металлопротеиназы в культурах человеческих хондроцитов, взятых из коленных суставов больных ОА [3].

Клиническая эффективность глюкозамина сульфата (ГС) доказана в ряде исследований, отвечающих требованиям доказательной медицины. J-Y. Reginster с соавт. сообщают, что в группе больных, получающих ГС, тиббиофemorальная суставная щель уменьшается лишь на 0,12 мм за трехлетний период, в то время как в группе плацебо уменьшение происходит в 2 раза быстрее [6]. Относительно клинической эффективности глюкозамина гидрохлорида (ГГХ) в мировой литературе имеется небольшое количество сообщений. J.V. Noort с соавт. сообщили о клинической эффективности ГГХ у больных ОА в плацебо - контролируемом исследовании на 118 пациентах, у которых отмечено более чем 50% уменьшение индекса WOMAC по сравнению с плацебо при наблюдении в течение 8 нед. [4]. Вопрос о различиях в эффективности различных солей глюкозамина выглядит весьма актуальным в

связи с тем, что база данных, соответствующая требованиям доказательной медицины, существует только для ГС. В отношении возможности экстраполяции результатов по его эффективности на ГГХ остается неясность. Существует мнение, что сульфатная группа играет важную роль в синтезе глюкозаминогликанов, а недостаток неорганических сульфатных групп снижает интенсивность их синтеза [7]. Вместе с тем следует сказать, что большая часть глюкозамина в форме сульфата или гидрохлорида ионизируется в нейтральной среде и щелочной среде тонкого кишечника, что позволяет предположить равную способность солей глюкозамина оказывать позитивное влияние на течение ОА [2].

Цель - подтвердить эффективность ГГХ при лечении гонартроза.

Материал и методы

В качестве тестируемого лекарственного средства использовался ГГХ в виде препарата Аминоартрина, производства ОАО "Московская фармацевтическая фабрика", который больные получали в течение 20 нед. по 2 табл. (600 мг) 3 раза в день (1,8 г/сут). В качестве основных критериев эффективности использовались оценка изменений индекса WOMAC (боль, скованность, функциональное состояние) и качества жизни по опроснику SF - 36.

В исследование включено 29 пациентов в возрасте от 40 до 70 лет с диагнозом гонартроз (по критериям R. Altman) I - III стадии (по Келгрону) и интенсивностью боли при ходьбе не менее 40 мм по ВАШ, находившихся на лечении в ревматологическом отделении Тульской областной больницы.

При наборе исследуемой группы учитывались критерии исключения:

- боль при ходьбе <40 мм по ВАШ
- рентгенологическое поражение коленного сустава IV стадии (по Келгрону)
- хирургическое лечение артроза в течение предшествующих 6 мес
- необходимость внутрисуставных инъекций к моменту включения в исследование
- лечение иными структурно-модифицирующими средствами (хондропротекторами) в течение последнего месяца

- лечение глюкокортикоидами в течение последнего месяца
- тяжелые заболевания печени, почек, сердечно-сосудистой и кроветворной систем
- язва желудка или 12-перстной кишки в течение последних 12 мес
- одновременное участие пациента в клиническом испытании других лекарственных средств
- наличие иных ревматических заболеваний (ревматоидного артрита, системной красной волчанки, реактивного артрита и др.)
- отсутствие письменного согласия на участие больного в исследовании.

Пациенты в качестве анальгезирующего лекарственного средства могли получать диклофенак в дозе до 150 мг/сут. Изменение потребности в использовании диклофенака служило дополнительным критерием эффективности ГГХ. В качестве дополнительных критериев эффективности оценивались общее состояние больного (по ВАШ), эффективность по мнению врача и пациента. Продолжительность исследования составляла 24 нед., из них 20 нед. терапии ГГХ и 4 нед. последующего наблюдения. Оценка изучаемых показателей проводилась исследователями в момент начала лечения, через 2, 8, 12, 20 нед. терапии и через 4 нед после окончания курса ГГХ.

На каждом визите оценивались безопасность и переносимость препарата на основе регистрации нежелательных явлений, сопутствующих заболеваний и лабораторных показателей (клинический анализ крови).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием F- теста (ANOVA). Статистическая мощность теста для 29 пациентов при ус-

ловии оценки их показателей на 5 визитах составляет 90 %.

Результаты

В табл.1 представлена общая характеристика больных, включенных в исследование, из которой следует, что основную массу составили женщины (23 чел.) в возрасте от 50 до 70 лет. Продолжительность заболевания варьировала в широком диапазоне, преобладали пациенты с продолжительностью болезни от 5 до 15 лет.

У 18 больных были диагностированы сопутствующие заболевания, из них артериальная гипертензия (13), язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки (3).

Изменения шкал WOMAC в течение курсового лечения больных Аминоартрином представлены в табл. 2, из которой видно, что с момента начала исследования происходило уменьшение значений шкал WOMAC: суммарного индекса, снижения функциональных возможностей, скованности. Достоверное снижение показателей отмечено на 8 нед. терапии (тест Ньюмена-Кейлса). Значения шкалы боли WOMAC также уменьшались, однако эти изменения не носили достоверного характера. Оценка общего состояния больных по ВАШ достоверно улучшилась к концу лечения (табл.3). По большинству шкал опросника SF - 36 через 20 нед. лечения Аминоартрином улучшение было достоверным (табл. 4).

Эффект лечения сохранялся, как минимум, в течение месяца, о чем свидетельствует тот факт, что большинство пациентов (89,6%) оценили эффект терапии ГГХ на 24 нед. (через 4 нед. после окончания приема препарата) как хороший и удовлетворительный. Аналогичные результаты оценки эф-

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ГОНАРТРОЗОМ, ЛЕЧЕННЫХ АМИНОАРТРИНОМ

Показатель	Число больных, n	%
Пол:		
М	6	
Ж	23	
Возраст(57,55±9,86 лет – M±SD):		
<40	1	3,5
40-49	4	13,8
50-59	11	37,9
60-69	11	37,9
≥70	2	6,9
Длительность ОА(7,51±4,67 лет - M±SD):		
0-4	6	20,7
5-9	13	44,8
10-14	7	24,1
>14	3	10,4
Масса тела: 86,41±23,42 кг (M±SD):		
Рост: 165,00±7,14 см (M±SD):		

Таблица 2

ЗНАЧЕНИЯ ИНДЕКСА WOMAC В ТЕЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (n=28)

Показатель	До терапии	2 нед.	8 нед.	12 нед.	20 нед.
Боль, мм	73,7±48,4	75,1±50,4	64,4±43,1	58,9±41,2	47,9±41,2
Скованность *, мм	21,0±9,3	17,9±9,0	14,4±8,6	11,3±7,8	9,6±9,0
Функции *, мм	32,10±10,62	28,55±11,26	18,96±11,80	14,00±12,38	11,93±15,80
Суммарно *, мм	41,58±15,43	37,86±15,77	26,86±15,47	21,03±15,85	17,68±19,26

* - достоверное изменение показателя за период исследования по результатам ANOVA

Таблица 3

ИЗМЕНЕНИЕ ОБЩЕГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ ПО ВАШ (ММ) В ТЕЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (n=28)

Показатель	До терапии	Через 2 нед.	Через 8 нед.	Через 12 нед.	Через 20 нед.	Вероятность отсутствия динамики (ANOVA, F-тест)
Оценка общего состояния по ВАШ*	71,2±10,1	69,3±7,8	66,2±8,3	60,8±10,7	60,3±10,8	F= 6,05; p = 10 ⁻³

* - достоверное изменение показателя за период исследования по результатам ANOVA

фективности терапии получены по мнению лечащего врача. Эффект не достигнут лишь у 3 пациентов.

Снижение потребности в приеме диклофенака носило статистически достоверный характер (тест Крускала-Уоллиса), что представлено на рис.

Переносимость препарата была хорошей, лишь одна пациентка выбыла из исследования после 5-го

визита (12 нед. терапии) в связи с болями в животе, что было расценено как побочный эффект, связанный с приемом Аминоартрина, т.к. при отмене препарата боли в животе не возобновились. Каких-либо иных нежелательных явлений не отмечено.

Обсуждение

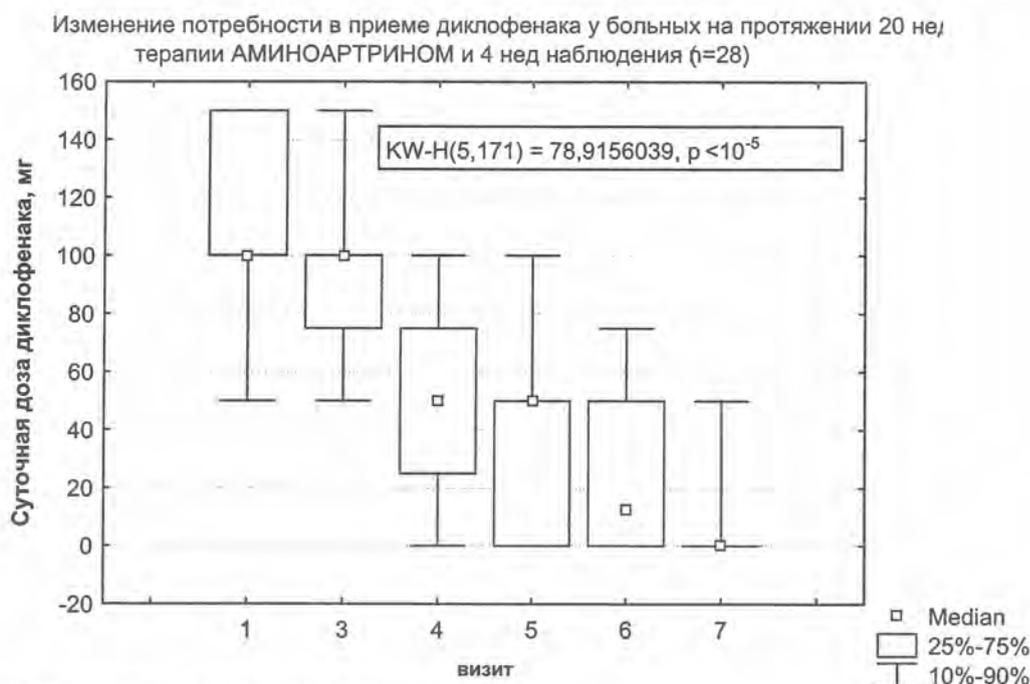
Полученные данные свидетельствуют о том, что

Таблица 4

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ (ПО SF-36) ПОСЛЕ 20 НЕД. ТЕРАПИИ АМИНОАРТРИНОМ (n=28)

Показатель шкалы SF-36	До терапии (M±SD)	По окончании 20 недель терапии (M±SD)	Значения p в t-тесте
Физические функции (PF)	46,03±32,24	58,62±23,93	0,097
Роль физической деятельности (RP)*	20,68±37,83	66,37±44,45	10 ⁻⁴
Телесная боль (BP)*	32,45±20,60	52,60±14,37	10 ⁻⁵
Общее состояние здоровья (GH)*	46,24±17,89	60,20±12,65	0,001
Жизнеспособность (V)	42,93±20,50	44,31±20,60	0,799
Социальные функции (SE)	65,08±29,38	74,13±19,74	0,174
Роль эмоциональной деятельности (RE) *	31,03±43,58	81,60±37,35	10 ⁻⁵
Умственное здоровье (MH)*	36,27±30,79	51,72±20,05	0,027
Transformed Physical (PCS)*	37,78±8,61	43,80±7,76	0,007
Transformed Mental (MCS)*	35,02±14,18	43,68±11,11	0,012

*- достоверное изменение показателя за период исследования по результатам ANOVA



Примечания к рисунку Визит 1 - начало исследования
 Визит 3 - 2 нед.
 Визит 4 - 8 нед.
 Визит 5 - 12 нед.
 Визит 6 - 20 нед.
 Визит 7 - 24 нед.

Аминоартрин при использовании в дозе 1,8 г/сут позволяет улучшить функциональное состояние больных гонартрозом, значительно улучшить их качество жизни и снизить потребность в приеме НПВП. Клинический эффект от использования препарата развивался к 8 нед. и сохранялся, как минимум, в течение 4 нед. после прекращения его приема. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности ГГХ, что согласуется с предыдущими исследованиями. Так, в работе J. P. Houpt и соавт. отмечено более чем 50 % уменьшение индекса WOMAC, по сравнению с плацебо, при наблюдении в течение 8 нед. [4]. По результатам представленной нами работы индекс WOMAC снижался на 50% относительно первоначальных значений к 12 нед. лечения. Доза ГГХ при пересчете на глюкозамин выше обычно применяемых доз ГС. Так, 1500 мг ГГХ соответствует 2608 мг ГС [2], то есть, при рассмотрении одинаковых доз двух солей глюкозамина биоактивность ГГХ при учете только содержания глюкозамина значительно выше. Указанный нюанс может быть связан с выраженностью эффекта препарата, если учитывать дозозависимость эффекта солей глюкозамина при ОА. Весьма важен факт уменьшения потребности в

использовании диклофенака. Период наблюдения с 20 по 24 нед. исследования реально включал только оценку суточной потребности в диклофенаке. Отсутствие увеличения потребности в его приеме свидетельствовало о сохранении терапевтического эффекта ГГХ. Безусловно, следует подчеркнуть, что данная работа представляет неконтролируемое открытое исследование в одной группе пациентов и ее результаты, связанные с оценкой степени терапевтического эффекта препарата Аминоартрин, с точки зрения доказательной медицины могут рассматриваться только в качестве ориентировочных.

Выводы.

1. Прием 1,8 г/сут Аминоартрина (глюкозамина гидрохлорид) в течение 20 нед. приводило к улучшению функционального состояния и качества жизни больных гонартрозом
2. Клинический эффект проявлялся к 8 нед. терапии и сохранялся более месяца после прекращения приема препарата
3. На фоне лечения Аминоартрином снижалась потребность в приеме НПВП
4. Переносимость Аминоартрина у абсолютного большинства больных была хорошей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bassleer C., Rovati L., Franchimont P. Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic articular cartilage in vitro. *Osteoarthr. Cartil.*, 1998, 6, 427-434
2. Deal C.L., Moskowitz R.W. Nutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Amer.*, 1999, 25(2), 379-396
3. Dodge G.R., Hawkins D.F., Jimenez S.A. Modulation of aggrecan, MMP-1, and MMP-3 production by Glucosamine sulfate in cultured human osteoarthritis articular chondrocytes. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 253-256
4. Houpt J.B., McMillan R., Wein C., Pagrt-Dellio S.D. Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee. *J. Rheumatol.*, 1999, 26, 2423-2430
5. Jimenez S.A., Dodge G.R. The effects of Glucosamine Sulfate on human chondrocyte gene expression. *Osteoarthr. Cartil.*, 1997, 5, 72-76
6. Reginster J-Y., Deroisy R., Paul I. et al. Glucosamine sulfate significantly reduces progression of knee osteoarthritis over 3 years: a large randomized, placebo-controlled, double-blind, prospective trial. *Abstract Arthr. Rheum.*, 1999, 42 (suppl 9), S400.
7. Van der Kran P.M., de Vries B.J., Vitters E.L. et al. Inhibition of glycosaminoglycan synthesis in anatomically intact rat patellar cartilage by paracetamol-induced sulfate depletion. *Biochemical. Pharmacol.*, 1988. 37, 3683-3690

Поступила 20.03.06