

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА АРТРА® ПРИ ГОНАРТРОЗЕ

Л.И. Алексеева¹, Н.В. Чичасова², О.И. Мендель³

1- ГУ Институт ревматологии РАМН, 2-Кафедра ревматологии РППО ММА им. И.М.Сеченова,
3- Корпорация "Юнифарм, Инк."

Мышечно-скелетные заболевания постепенно становятся главной проблемой здравоохранения из-за старения населения земного шара и увеличения связанных с возрастом факторов риска развития патологии структур аппарата движения. Остеоартроз (ОА) - это частая и одна из главных причин заболеваемости и потери трудоспособности, особенно во второй половине жизни человека. Проблемы ОА тесно переплетаются с социальными, экономическими и психо-социальными аспектами жизнедеятельности.

Медицинское вмешательство может быть направлено на разные стадии болезненного процесса: образование больных (например, уменьшение веса), физические упражнения, анальгетики (ацетоминофен), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ортопедическая хирургия, включая тотальное замещение пораженного сустава. Определенный пересмотр роли НПВП в лечении ОА способствовало созданию лекарств, прямо влияющих на прогрессирование заболевания и тем самым обеспечивающих клиническую эффективность более специфическим образом, чем широкий спектр анальгетиков. Недавние рекомендации Американской Коллегии Ревматологов (АКР) и EULAR классифицируют все лекарственные средства для лечения ОА либо как симптом модифицирующие, либо как структурно-модифицирующие препараты в зависимости от их способности влиять на прогрессирование болезни, при этом разработаны требования для регистрации этих лекарств. Главным критерием для оценки симптом - модифицирующих средств является их способность уменьшать болевой синдром и улучшать функцию суставов. Для структурно-модифицирующих препаратов рекомендуется проспективная оценка рентгенологических изменений: анализ сужения суставной щели. Эффективность при ОА для ряда таких препаратов уже доказана - это хондроитин сульфат (ХС) и глюкозамин (Г).

ХС - сульфатированный глюкозаминогликан, выделяемый из хрящей птицы и крупного рогатого скота. Представляет собой длинные полисахаридные цепи, состоящие из повторяющихся соединений дисахарида N-ацетилгалактозамина и глюконовой кислоты. Большинство N-ацетилгалактозаминовых остатков сульфатированы в 4-м и 6-м положениях: хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат. Каждая разновидность ХС отличается от другой молекулярным весом и, таким образом, имеет различия в чистоте и биологической усвояемости.

Г - природный аминотетраозид, который синтезируется в организме в виде глюкозамин-6-фосфата. Он необходим для биосинтеза гликолипидов, гликопротеинов, глюкозаминогликанов (мукополисахаридов), гиалуроната и протеогликанов. Г является предшественником многих глюкозаминогликанов, таких как ХС, гиалуроновая кислота, гепарин сульфат, кератан сульфат и гиалуронан, и важным компонентом клеточной мембраны. Г играет роль в формировании хряща, связок, сухожилий, синовиальной жидкости, кожи, костей, ногтей, сердечных клапанов, кровеносных сосудов. Существует три соли Г: глюкозамин сульфат (ГС), глюкозамин гидрохлорид (ГГ) и N-ацетил-глюкозамин. Источники получения Г - хитин, выделенный из панциря ракообразных организмов. Г-гидрохлорид получают путем полного кислотного гидролиза природного хитина в концентрированной соляной кислоте при темпе-

ратуре кипения реакционной смеси. ГС производится из ГГ путем добавления в него натрия или калия сульфата с дальнейшей ко-кристаллизацией полученной смеси, в дальнейшем ГС стабилизируется хлоридом натрия и содержит до 30% хлорида. Для лечения ОА применяются две последние соли Г, их характеристика приведена в таблице 1.

Таблица 1
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
СОЛЕЙ ГЛЮКОЗАМИНА

Свойства	Glucosamine hydrochloride	Glucosaminesulfate
Формула	C ₆ H ₁₃ NO ₅ ·HCL (215.63)	(C ₆ H ₁₄ NO ₅) ₂ SO ₄ ·2NaCL (573.31)
Стабильность	Более стабилен	Менее стабилен. Неустойчив во влажной среде. Требует добавки натрия и кальция хлорида для стабилизации.
Чистота (%)	Более чистый 99,1	Менее чистый 80 (?)
Биодоступность (%)	81,3	47,8
Эквивалентные дозы (мг)	1500	2608

Доказанная эффективность Г и ХС в виде монотерапии создала предпосылки для разработки комбинированных препаратов. О перспективности применения комбинации Г и ХС говорят некоторые экспериментальные и клинические данные. Так, на экспериментальной модели было показано, что сочетание ХС и ГГ увеличивало продукцию глюкозаминогликанов хондроцитами на 96,6% по сравнению с 32% при назначении только ХС или ГГ (1). При комбинированной терапии ХС и ГГ поражение хряща на модели ОА у кроликов было менее тяжелым, чем при лечении одним из препаратов [1].

Эффективность комбинированной терапии ХС и ГГ изучалась в 2 слепых плацебо контролируемых клинических исследованиях. Одновременное назначение ХС (1200 мг/сут) и ГГ (1500 мг/сут) у 34 мужчин с ОА коленных суставов и болями в нижнем отделе спины показало значительное уменьшение болевого синдрома (на 26,6% по ВАШ) и функционального индекса на 43,3% [2]. На фоне применения комбинированной терапии у 93 больных с ОА коленных суставов было отмечено значимое уменьшение симптомов через 4-6 мес лечения по сравнению с контролем [3]. В другом исследовании сообщалось об эффективности сочетанной терапии при ОА височно-челюстных суставов (4). В 2003 г. в России был зарегистрирован препарат Артра®, представляющий собой оптимальную комбинацию ГГ (500 мг) и ХС (500 мг).

Изучение клинической эффективности, переносимости и безопасности препарата Артра® проведено у 90 больных гонартрозом в 2-х центрах: ГУ Института ревматологии РАМН и кафедре ревматологии ФППО Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

В исследование включались амбулаторные больные

обоих полов, в возрасте 40-75 лет и старше, страдающие ОА коленных суставов, удовлетворяющие диагностическим критериям ОА АКР, имеющие II-III стадии по Kellgren-Lawrence с выраженным болевым синдромом - интенсивность боли при ходьбе 40 мм и более по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), регулярно принимавшие НПВП в течение 30 дней за последние 3 мес, а также подписавшие согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения были невыраженный болевой синдром (боль при ходьбе менее 40 мм по ВАШ), вторичный ОА, одновременное применение других хондропротекторов.

Открытое рандомизированное исследование проведено у 90 женщин, страдающих гонартрозом, 45 из которых получали Артра® по 1 таб. 2 раза в день в течение первого мес, а затем по 1 таблетке 1 раз в день и диклофенак натрия по 50 мг 2 раза в день с последующим снижением дозы при развитии эффекта. Другие 45 чел. получали только диклофенак по 50 мг 2 раза в день в течение 6 мес. Длительность последствий Артра® будет оцениваться через 3 месяца после окончания лечения.

Эффективность и переносимость оценивались по специально разработанной тематической карте. Карта включала общую информацию о больном, сведения о длительности болезни, наличии сопутствующих заболеваний, предшествующем и сопутствующем лечении, статусе пациента в процессе исследования.

Клиническое обследование больных осуществлялось в начале исследования, на 30, 120 и 180 дни лечения. Эффективность Артра® оценивалась по общепринятым на сегодняшний день критериям оценки препаратов для лечения ОА: индексу WOMAC, боли в покое (по ВАШ), при ходьбе (по ВАШ), потребности в НПВП, оценке эффективности лечения врачом и больным (лучше, без изменений, хуже). Статистический анализ проведен с использованием общепринятых статистических методик.

Больные 2-х групп были сопоставимы по возрасту, стадии и длительности ОА, индексу массы тела (табл.2).

Таблица 2
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ОА

	Артра® + диклофенак n= 45	Диклофенак n= 45
Возраст (годы)	59,35± 9,58	60,07±7,6
Индекс массы тела	30,85± 6,4	31,3± 4,8
Давность ОА:		
до 5 лет	26	20
5-10 лет	13	16
более 10 лет	6	9
Стадия ОА:		
II	31	29
III	14	16

Из 90 больных, включенных в исследование, полный 6-мес курс лечения завершили 74 пациентки. Из исследования были исключены две больные из группы, получавшей Артра® и диклофенак и 14 пациенток, лечившихся только диклофенаком.

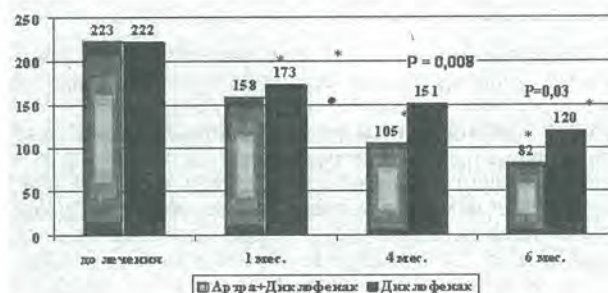
Главным критерием оценки эффективности препарата был функциональный индекс WOMAC. Анализ результатов показал его достоверное снижение у больных обеих групп через 1 мес от начала терапии, в среднем на 30% от первоначальных величин. Начиная с 3-его мес лечения более выраженное уменьшение показателей функционального индекса отмечено в группе больных, получавших Артра® и диклофенак по сравнению с пациентками 2-ой группы.

При анализе показателей боли по ВАШ наблюдалось достоверное снижение боли через 1 мес от начала и в последующие месяцы лечения в обеих группах. К 4-ому мес лечения отмечены достоверно меньшие показатели боли у

больных 1-ой группы по сравнению с группой сравнения ($p=0,008$). Эти различия сохранялись и через 6 мес лечения, что свидетельствует о четком влиянии Артра® на болевой синдром (рис. 1).

Рисунок 1

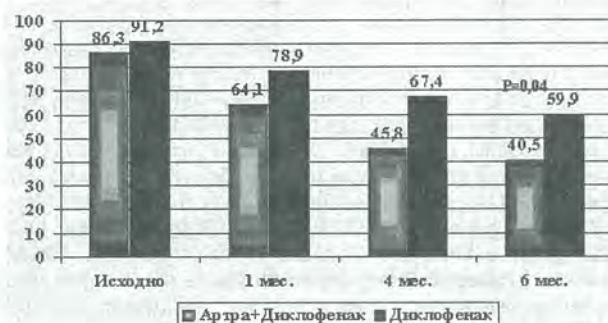
АРТРА VS ДИКЛОФЕНАК: ДИНАМИКА БОЛИ (WOMAC)



Аналогичным образом изменялись показатели скованности, где достоверные различия между группами отмечены через 4 ($p=0,01$) и 6 мес от начала лечения ($p=0,04$) (рис. 2).

Рисунок 2

АРТРА VS ДИКЛОФЕНАК: ДИНАМИКА СКОВАННОСТИ (WOMAC)



Оценка функциональной способности суставов показала, что все параметры уменьшались уже с первого мес лечения в обеих группах, но улучшение функции суставов отчетливо фиксировалось у большего числа больных, получавших сочетанную терапию по сравнению с монотерапией диклофенаком, начиная с 4-ого мес лечения и, особенно, через 6 мес терапии ($p=0,03$) (рис 3, табл.3).

Рисунок 3

АРТРА VS ДИКЛОФЕНАК: ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ИНДЕКСА (WOMAC)

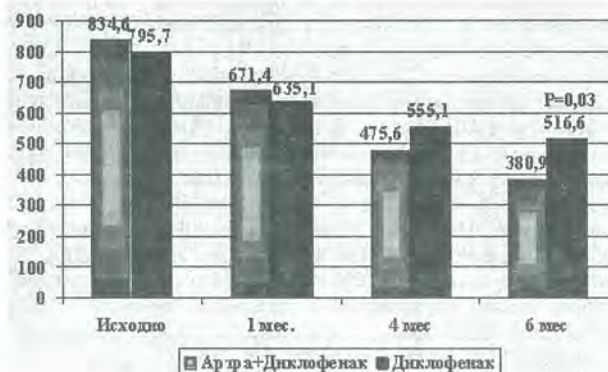


Таблица 3.

**АРТРА VS ДИКЛОФЕНАК:
ВЫРАЖЕННОСТЬ УЛУЧШЕНИЯ ФУНКЦИИ
(WOMAS)**

Визит	Артра + Диклофенак	Диклофенак
V ₁	100 %	100 %
V ₂	19,6 %	20,2 %
V ₃	43 %	30,3 %
V ₄	54,4 %	35,1 %

Таким образом, применение Артра® у больных гонартрозом способствовало существенному уменьшению выраженности болевого синдрома и улучшению функционального состояния пораженных суставов.

За время лечения уменьшилась потребность в диклофенаке в 1-ой группе больных, а к 6 мес терапии 40,5% из них полностью отказались от приема диклофенака.

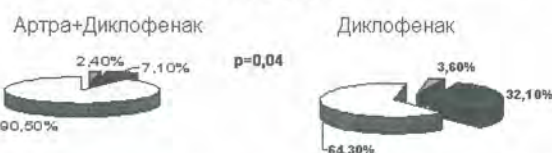
Оценки эффективности лечения, проводимые больным и врачом, практически не отличались друг от друга и свидетельствовали о выраженном действии препарата Артра® на болевой синдром и функцию суставов (рис. 4).

Переносимость Артра® была очень хорошей, нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата не было. За 6 мес лечения из исследования выбыли только 2 больных, получавших этот препарат, из них у 1-ой отмечена недостаточная эффективность на 1-ом мес лечения, а другая больная была исключена из исследования из-за нарушения протокола. В группе больных, леченных только диклофенаком, 14 больных выбыли из исследования из-за развития различных нежелательных явлений, спектр которых представлен в таблице (табл. 4).

Таким образом, комбинированный препарат Артра® является новым эффективным средством для лечения ОА коленных суставов: уменьшает боль, сохраняет и улучшает

Рисунок 4

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПО ОЦЕНКЕ
БОЛЬНОГО**



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПО ОЦЕНКЕ ВРАЧА

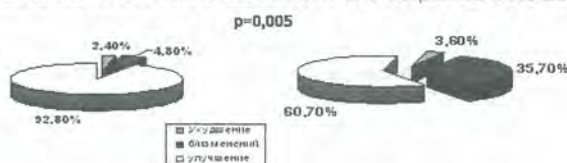


Таблица 4.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ (НЯ)

НЯ	Артра® + диклофенак n=45	Диклофенак n=45
Боли в животе	6	9
Изжога	2	4
Тошнота	0	1
Запоры	0	2
Язва желудка	0	1
Задержка жидкости	1	2
Головная боль	1	1
Повышение АД	1	6
Сыпь	1	0
Общее число больных	10 (22,2%)	22 (48,9%)

функцию суставов, позволяет снизить дозу применяемых НПВП или отменить их, обладает хорошей переносимостью и безопасностью при длительном применении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lippiello L., Woodward J., Karpman D. et al. Beneficial effect of cartilage structure modifying agents tested in chondrocyte and rabbit instability model osteoarthritis. Arthr. Rheum., 1999, suppl. 42, 256
2. Leffler CN, Phillipi AF, Leffter SG et al. Glucosamine, chondroitin and magnaese ascorbate for degenerative joint dis

ease of the knee or low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Mil.Med., 1999, 164,85-91.

3. Das AK et al. 66th Ann Meeting of AAOS, 1999, 180.
4. Shanklad WE, The effects of glucosamine and chondroitin sulfate on osteoarthritis of the TMJ: a preliminary report of 50 patients. Cranio, 1998, 16, 230-235.

Поступила 1.04.04