

Д.Г. Рекалов¹, Б.Б. Самура¹, Р.Л. Кулинич¹, М.П. Красько², Н.И. Каргальская², В.В. Брылева²

Эффектность или эффективность в терапии остеоартрита – что предпочтеть?

¹Запорожский государственный медицинский университет,

²КП «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС

Ключевые слова: остеоартрит, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, нестероидные противовоспалительные препараты.

Эффективность комбинированной терапии (глюкозамина сульфатом, хондроитина сульфатом) и ибупрофена изучали в сравнении с «классическим» нестероидным противовоспалительным препаратом первой линии ацетаминофеном для пациентов с остеоартритом коленного сустава. Установлено, что применение комбинации глюкозамина сульфата, хондроитина сульфата и ибупрофена в стандартных дозировках не только позволяет получить быструю положительную динамику относительно анальгетического эффекта, функциональных показателей у этой категории пациентов, но и прогнозировать аналогичные результаты на последующих этапах, а также в старших возрастных группах с высоким профилем безопасности.

Ефектність або ефективність у терапії остеоартриту – що обрати?

Д.Г. Рекалов, Б.Б. Самура, Р.Л. Кулинич, М.П. Красько, Н.І. Каргальська, В.В. Брылева

Ефективність комбінованої терапії (глюкозаміну сульфатом, хондроїтину сульфатом) та ібупрофену вивчали у порівнянні з «класичним» нестероїдним протизапальним препаратом першої лінії ацетаминофеном для пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба. Встановлено, що застосування комбінації глюкозаміну сульфату, хондроїтину сульфату й ібупрофену в стандартних дозах не тільки дозволяє отримати швидку позитивну динаміку щодо анальгетичного ефекту, функціональних показників у цієї категорії пацієнтів, але й прогнозувати аналогічні результати на наступних етапах, а також у старших вікових групах із високим профілем безпеки.

Ключові слова: остеоартрит, хондроїтину сульфат, глюкозаміну сульфат, нестероїдні протизапальні препарати.

Патологія. – 2013. – №2 (28). – С. 22–25

Showiness or efficiency in osteoarthritis therapy: what to choose?

D.G. Rekalov, B.B. Samura, R.L. Kulinich, M.P. Kras'ko, N.I. Kargals'ka, V.V. Brylyova

Efficiency of the therapy by the combination of SYSADOA (Glucosamine sulfate (GS), Chondroitin sulfate (CS)) and “classic” NSAID – ibuprofen (IN) was studied as compared with a well-known first-line therapy NSAID – acetaminophen (AN) in treatment of patients with knee osteoarthritis. It was set that application of glucosamine sulfate, chondroitin sulfate and ibuprofen in a standard dose does not only allows to obtain a rapid positive dynamics in regarding to a pain syndrome, joint stiffness in this category of patients but also to forecast similar results on subsequent stages. Efficiency of glucosamine sulfate, chondroitin sulfate and ibuprofen combination was set in the patients of senior age-dependent group, and also with high type of safety.

Key words: osteoarthritis, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, NSAIDs.

Pathologia. 2013; №2 (28): 22–25

Остеоартрит (ОА) – одно из наиболее распространенных заболеваний суставов у пациентов во всем мире. Так, приблизительно у 25% населения старше 55 лет, страдающих ОА, развивается инвалидизация [9]. Рентгенологические признаки ОА коленных суставов обнаруживают у 30% лиц обоих полов в возрасте старше 65 лет [4], среди которых лишь 1/3 отмечают наличие клинических симптомов. Риск утраты трудоспособности ввиду ОА коленных суставов так же велик, как при сердечно-сосудистой патологии, и выше, чем при любых других заболеваниях у лиц пожилого возраста [5,9]. Согласно отчету ВОЗ о социальных последствиях заболеваний, гонартроз занимает четвертое место среди причин нетрудоспособности у женщин и восьмое – у мужчин [1]. Так, приблизительно у 25% населения старше 55 лет, страдающего ОА, развивается инвалидизация [9]. Ежегодные расходы, связанные с ОА, поистине огромны, что обусловлено как широкой распространенностью заболевания, так и высокими затратами на лечение.

На сегодня широкое распространение для лечения ОА получили препараты глюкозамина сульфата (ГС) и хондроитина сульфата (ХС) во многом благодаря практическим рутинным наработкам клиницистов, а также теоретическим предпосылкам, позволяющим предполагать наличие синергизма у ГС и ХС в плане хондропротективного эффекта [15].

Однако лечение ОА остается сложным и многогранным процессом. Так, в 2012 году появились рекомендации Американской коллегии ревматологов (ACR), в которых значительно пересмотрены подходы к лечению пациентов с гонартрозом (табл. 1), что также затрудняет выбор оптимальной терапии таких больных [6].

Если проанализировать условно рекомендованные препараты для лечения гонартроза, то можно сделать вывод о превалировании в рецептурной группе именно нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). По данным Е.Л. Насонова, НПВП выписывают более 80% врачей общей практики [2].

Рекомендации по выбору инициальной медикаментозной терапии ОА коленного сустава*

Условно рекомендованы к назначению пациентам с гонартрозом один из следующих препаратов:

- ацетаминофен;
- пероральные формы НПВП;
- топические формы НПВП;
- трамадол;
- внутрисуставные инъекции кортикостероидов.

Условно не рекомендованы к назначению пациентам с гонартрозом препараты:

- хондроитина сульфат;
- глюкозамин;
- препараты местного действия на основе капсаицина.

Специфические рекомендации отсутствуют по поводу назначения внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты, дулоксетина и анальгетиков опиоидного ряда.

Примечание: * – настоятельные рекомендации по выбору начальной медикаментозной терапии ОА коленного сустава отсутствуют. При неадекватном ответе пациента на начальную терапию, пожалуйста, ознакомьтесь с информацией по альтернативным терапевтическим стратегиям в разделе «Результаты и их обсуждение».

Лидирующее место по продажам занимают НПВП, отпускаемые без рецепта, которые используют как жаропонижающие и анальгетики. Учитывая современные проблемы, связанные с общим старением человечества, на первый план выходит задача обеспечения пациентов эффективными и одновременно безопасными препаратами. Среди основных побочных явлений, с которыми сталкиваются врачи, отмечают поражение желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, нарушения функции мочевыделительной системы, а также нарушения агрегации тромбоцитов. Среди широко используемых в клинической практике НПВП можно выделить особо неблагоприятный в этом отношении индометацин; препараты с более высоким профилем безопасности – ибупрофен, диклофенак натрия и калия, а также селективные ингибиторы циклооксигеназы-2.

Цель работы

Оценка безопасности, эффективности и целесообразности терапии комбинированным препаратом ХС, ГС и ИН в сравнении с ацетаминофеном у больных с ОА коленных суставов.

Пациенты и методы исследования

В исследовании приняли участие 80 пациентов (32 мужчины и 48 женщин) в возрасте от 47 до 68 лет. Длительность заболевания – от 5 до 12 лет.

Критерии включения в исследование: достоверный диагноз ОА в соответствии с критериями АСР, II–III рентгенологическая стадия ОА по Келлгрэн-Лоуренс, наличие болей в одном или обоих коленных суставах.

Пациенты разделены на 2 группы (рандомизация методом случайных чисел в 2 клинические группы: 39 человек в первой и 41 больной во второй группе). Больные ОА первой группы принимали комбинированный препарат ХС, ГС и ИН («Терафлекс адванс®») в стандартной дозе по 2 капсулы 2 раза в сутки после еды. Данное лекарственное средство представляет собой комбинированный хондропротектор с НПВП, имеющий в основе ГС (250 мг), ХС (200 мг) и ИН (100 мг).

Пациенты второй группы принимали препарат, выбранный в качестве эталона для сравнения в лечении ОА, – ацетаминофен (АН) в дозе 4 г/сут.

Перед началом терапии и через 2 недели применения комбинированной терапии ХС, ГС и ИН или АН у всех больных оценивали выраженность боли и ограничения подвижности в суставах по WOMAC с использованием 100 мм ВАШ (рис. 1), физикальные данные, изменение общеклинических лабораторных показателей (общий анализ крови, СОЭ, общий анализ мочи, функциональные печеночные пробы).

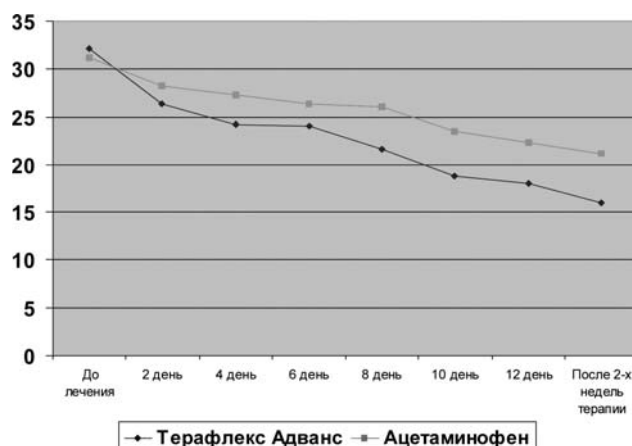


Рис. 1. Динамика болевого синдрома в суставах по 100 мм ВАШ.

Всем больным как минимум за 3 суток до назначения комбинации ХС, ГС и ИН или АН отменяли НПВП. Локальную терапию с применением глюкокортикоидов (ГК) не проводили, 10 пациентов продолжали применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) 75 мг сутки, назначенной ранее по поводу сопутствующего заболевания сердечно-сосудистой системы.

Обострение язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки в течение последних 2 мес., наличие в анамнезе сведений о желудочно-кишечном кровотечении являлись критериями исключения.

Результаты и их обсуждение

При определении изучаемых параметров исходно наблюдали следующие показатели: интенсивность боли составила в среднем $32,18 \pm 1,84$ мм у пациентов первой группы и $31,21 \pm 1,43$ мм у больных второй группы. Относительно ограничения подвижности получены следующие данные: у больных первой группы этот показатель составил $68,23 \pm 2,09$ мм, во второй – $66,71 \pm 3,17$ мм.

После проведенного лечения у большинства пациентов отмечена положительная динамика. Так, припухлость суставов, определяемая врачом субъективно, к концу исследования уменьшилась у 62,5% пациентов первой группы. У пациентов второй группы достоверные изменения в пораженных суставах не зарегистрированы.

Досрочное прекращение исследования ни одному из пациентов не потребовалось. За время исследования лабораторные изменения не отмечены, а также за время наблюдения не обнаружили тяжелых побочных реакций. В то же время, наблюдали незначительные диспепсические нарушения у четырех больных (изжога, тошнота). После купирования указанных симптомов, также как и в случае выраженного артралгического синдрома, у пациентов не потребовалось досрочного прекращения исследования.

Выраженность болевого синдрома по ВАШ у пациентов, ответивших на комбинированную терапию ХС, ГС и ИН, уменьшилась на 50,28% мм ($p < 0,05$) (рис. 1), ограничение подвижности снизилось на 32,32% ($p < 0,05$, рис. 2). В группе пациентов, принимавших АН, не наблюдали подобной достоверной позитивной динамики.

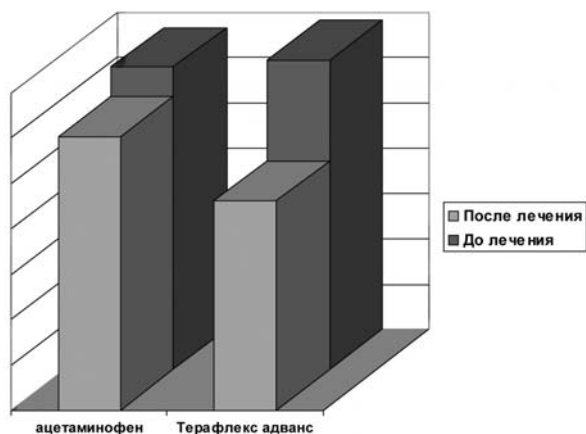


Рис. 2. Динамика ограничения подвижности в суставах по 100 мм ВАШ (индекс WOMAC).

Учитывая полученные результаты, заслуживающими внимания считаем факты относительно сравнительной характеристики АСК, ацетаминофена и ибупрофена. Так, в 1999 году во Франции и Великобритании с участием более тысячи врачей общей практики проведено исследование указанных лекарственных средств (исследование PAIN). Обследованы и пролечены 8677 взрослых пациентов с артралгическим синдромом. Частота значимых неблагоприятных явлений составила при приеме АСК 18,7%, ибупрофена – 13,7%, ацетаминофена – 14,5%. Общее число ЖКТ-осложнений отметили у 5,8% леченных ибупрофеном, у 7,3% – ацетаминофеном и у 10,6% – АСК. ЖКТ-кровотечения отсутствовали у больных, получавших ибупрофен, но диагностированы у 4 больных на ацетаминофене (который, как известно, не ингибирует ЦОГ-1) и у двух на АСК. Исследователи сделали вывод о предпочтительном использовании ибупрофена в сравнении с такими известными и широко используемыми препаратами, как АСК и ацетаминофе-

ном ввиду худшей переносимости АСК и потенциальной опасности передозировки ацетаминофена [7].

Если продолжить тему эффективности и безопасности назначения ибупрофена, стоит отметить и результаты сравнительной характеристики с НПВП-селективными ингибиторами ЦОГ-2. Так, в исследовании CLASS [13], где сравнивали эффект и переносимость целекоксиба и ибупрофена у пациентов с остеоартритом и ревматоидным артритом, показано, что ибупрофен уступает целекоксибу по частоте развития отеков и повышения АД, но безопаснее рофекоксиба.

Относительно хондромодифицирующих свойств препаратов ГС и ХС накоплен значительный массив данных, в большинстве перекликающийся с нашими результатами. Так, в исследовании, в котором участвовали более тысячи пациентов, показано, что «эффективное» лечение глюкозаминотом отмечено 58,7% пациентов, «адекватное» – у 36% больных (в целом почти у 95% пациентов отмечен положительный эффект). При использовании объективных критериев только у 5,3% пациентов отмечен «недостаточный» ответ на прием ГК. Как и у наших пациентов, в результате лечения диагностировано уменьшение боли, вызванной двигательной активностью, а также боли в покое, в положении стоя [3].

Значительный интерес представляли также результаты исследования, в котором участвовали пациенты с диагнозом одностороннего ОА, рандомизированные по группам приема ГС и/или ИН в течение восьми недель лечения. Показатели выраженности боли уменьшились в обеих группах лечения. Пациенты, принимавшие ИН, отмечали более выраженное уменьшение боли в течение первых двух недель лечения, однако затем показатели болевой шкалы стабилизировались в этой точке, и никаких дальнейших улучшений не наблюдали. У лиц, которые принимали ГС, уменьшение боли не было столь быстрым. После четырех недель лечения выраженность болевого синдрома была меньше в группе пациентов, пролеченных ГС, в отличие от лиц, использовавших ИН, продолжение приема ГС сопровождалось дальнейшим снижением боли в течение восьми недель терапии [3].

Убедительным представляется и Кокрановский обзор (Cochrane Systematic Review), где идентифицировано 20 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), демонстрирующих эффективность и безопасность ГС [11], и 13 РКИ для ХС при ОА [14].

Моро (Morreale) и соавт. провели рандомизированное, мультицентровое, двойное контролируемое плацебо исследование, чтобы оценить эффективность ХС, применяемого внутрь, по сравнению с диклофенаком натрия у пациентов с гонартрозом. Полученные результаты хотя и были прогнозируемыми, но в очередной раз подтвердили необходимость проведения именно комбинированной терапии. Так, пациенты, принимавшие ХС, имели более медленный ответ на лечение, в сравнении с НПВП, но благоприятный эффект оставался до трех месяцев после прекращения лечения [8]. Об эффективности ХС

свидетельствуют данные метаанализов по результатам двойных слепых плацебо контролируемых исследований с участием около 800 больных ОА с поражением коленных и тазобедренных суставов. Прием ХС положительно влияет на такие показатели, как болезненность суставов при пальпации, объем активных и пассивных движений, а также количество рецидивов [10,15].

На момент подготовки работы стали известны результаты исследования GAIT, проведенное под эгидой Национальных институтов здоровья США. Целью исследования было изучение 24-месячной симптоматической монотерапии глюкозамина гидрохлорида по 500 мг 3 раза в день (1 группа), ХС по 400 мг 3 раза в день (2 группа) и/или их комбинации (3 группа), целекоксиб 200 мг в сутки (4 группа) с плацебо (5 группа). Результаты GAIT продемонстрировали, что во всех группах глюкозамина гидрохлорид и ХС по отдельности оказались лучше, чем плацебо, но различия не достигли статистической значимости [12]. По мнению исследователей, к недостаточному эффекту препаратов могло привести и неправильное дозирование (3 раза в день, а не однократно), а также то, что было разрешено включение пациентов без периода «отмывки».

Так это или нет, однако исследование GAIT, которое с нетерпением ожидали врачи и пациенты, вместо окончательных ответов привело к новым вопросам. В то же время, сохраняется интрига относительно второй части GAIT, связанной с оценкой структурно-модифицирующих эффектов ГС и ХС при ОА.

Выводы

В открытом постмаркетинговом клиническом исследовании по изучению влияния патогенетического комбинированного лечения хондроитина сульфатом, глюкозамина сульфатом и ибупрофеном отмечено достоверное улучшение симптоматики боли и функциональной активности у подавляющего большинства пациентов, в сравнении с ацетаминофеном.

Комбинация хондропротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата с анальгетическим эффектом ибупрофена имеет высокий профиль безопасности и может быть рекомендована для неоднократного курсового лечения.

С целью терапии остеоартрита коленных суставов целесообразно применение комбинированного лечения различными формами хондропротективных средств с группой препаратов нестероидного противовоспалительного ряда.

Список литературы

1. Коваленко В.Н. Остеоартроз. Практическое руководство / Коваленко В.Н., Борткевич О.П. – К.: Морион, 2003. – 450 с.
2. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты: проблемы безопасности лечения / Насонов Е.Л. // Consilium Medicum. – 1999. – Том I, №5. – Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/article/15229>
3. Поворозюк В.В. Остеоартроз: современные принципы лечения // Здоров'я України. – 2003. – №83. – Режим доступа: <http://health-ua.com/articles/469.html>
4. Cooper C. Individual risk factors for hip osteoarthritis: obesity, hip injury, and physical activity / Cooper C., Inskip H., Croft P., et al. // Am J Epidemiol. – 1998. – Vol. 147 (6). – P. 516–522.
5. Guccione A.A. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study / Guccione A.A., Felson D.T., Anderson J.J., et al. // Am J Public Health. – 1994. – Vol. 84. – P. 351–358.
6. Hochberg M. American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee / Hochberg M., Altman R., Toupine K., et al. // Arthritis Care & Research. – 2012. – Vol. 64. – P. 465–474.
7. Moore N. The PAIN study (Paracetamol, Aspirin and Ibuprofen New tolerability study): A large-scale randomized clinical trial comparing the tolerability of aspirin, ibuprofen and paracetamol for short-term analgesia / Moore N., Van Ganse E., Le Parc J.-M. et al. // Clin Drug Invest. – 1999. – Vol. 18 (2). – P. 89–98.
8. Morreale P. Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis / Morreale P., Manopulo R., Galati M. et al. // J. Rheumatol. – 1996. – Vol. 23 (8). – P. 1385–1391.
9. Peat G. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care / Peat G., McCarney, Croft P. // Ann Rheum Dis. – 2001. – Vol. 60. – P. 91–97.
10. Reichenbach S. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip / Reichenbach S., Sterchi R., Scherer M., et al. // Ann Intern Med. – 2007. – Vol. 146. – P. 580–590.
11. Towheed T. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Review) / Towheed T., Maxwell L., Anastassiades T.P. et al. // The Cochrane Library. – 2009. – Issue 4.
12. Sawitzke A.D. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT / Sawitzke A.D., Shi H., Clegg D.O., et al. // Ann Rheum Dis. – 2010. – Vol. 69 (8). – P. 1459–1464.
13. Silverstein F.E. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study / Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L., et al. // JAMA. – 2000. – Vol. 284 (10). – P. 1247–1255.
14. Singh J.A. Chondroitin for osteoarthritis / Singh J.A., Wilt T., MacDonald R. // The Cochrane Library. – 2009. – Issue 1.
15. Wandel S. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo inpatients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis / Wandel S., Juni P., Tendal B., et al. // BMJ. – 2010. – Vol. 341. – c4675.

Сведения об авторах:

Рекалов Д.Г., д. мед. н., доцент каф. внутренних болезней-3 ЗГМУ.

Самура Б.Б., к. мед. н., доцент каф. внутренних болезней-3 ЗГМУ.

Кулинич Р.Л., к. мед. н., ассистент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники ЗГМУ.

Красько Н.П., к. мед. н., зам. главного врача по медицинской части КУ «ЗОКБ» ЗОС.

Каргальская Н.И., зав. отделением аллергологии КУ «ЗОКБ» ЗОС.

Брылева В.В., зав. госпитальным отделением для инвалидов и ветеранов войны КУ «ЗОКБ» ЗОС

Надійшла в редакцію 02.07.2013 р.