

УДК 616.72-002.18-085.276Діамакс

Лечение пациентов с деформирующим остеоартрозом суставов с использованием препарата «Диамакс»

Н. А. Корж, В. А. Филиппенко, Ф. С. Леонтьева, О. А. Подгайская

ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенко, НАМН Украины», Харьков

The purpose of the present study was to assess the therapeutic efficacy of Diamax drug in patients with deforming osteoarthritis as well as to reveal adverse responses during its use. The efficacy of the drug was assessed by its influence on the dynamics of indices, which characterize the basic disease intensity: pain syndrome by the visual analogue scale (VAS), functional activity of affected joints by Leken's index, biochemical blood analysis. In order to analyse the tolerance of the drug, patients' subjective complaints were registered, indices of their cardiovascular activity were monitored, results of clinical and biochemical blood tests and clinical urinalysis before and 2 months after the beginning of the treatment were taken into account. A positive therapeutic effect of Diamax drug was found out, as it was demonstrated by a reduced intensity of pain syndrome, a better functioning of affected joints, a depressed activity of an inflammatory process in them owing to a reduced concentration of inflammation markers (interleukin 1, glycoproteins, sialic acids). No negative influence of the drug on the state of viscera was detected.

Метою дослідження було оцінити терапевтичну ефективність препарату «Диамакс» у пацієнтів з деформівним остеоартрозом, а також виявити небажані реакції під час його використання. Ефективність препарату оцінювали за впливом на динаміку показників, які характеризують клінічну вираженість основного захворювання: больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), функціональної активності уражених суглобів за індексом Лекена, біохімічного аналізу крові. Для аналізу чутливості до препарату реєстрували суб'єктивні скарги пацієнтів, проводили моніторинг показників серцево-судинної діяльності, враховували результати клінічного і біохімічного аналізів крові та клінічного сечі до та через 2 міс після початку лікування. Встановлено позитивний терапевтичний ефект препарату «Диамакс», який проявлявся зменшенням вираженості больового синдрому, покращенням функції уражених суглобів, пригніченням активності у них запального процесу завдяки зниженню концентрації маркерів запалення (інтерлейкіну 1, глікопротеїнів, сіалових кислот). Негативного впливу препарату на стан внутрішніх органів не виявлено.

Ключевые слова: деформирующий остеоартроз, консервативное лечение, «Диамакс», постклиническое исследование, интерлейкин 1

Введение

Одну из ведущих ролей в патогенезе остеоартроза играет воспаление. Механизмом, посредством которого воспаление может участвовать в дегенерации хряща, является выработка провоспалительных цитокинов (интерлейкина 1, фактора некроза опухоли α и др.), которые, в свою очередь, способствуют синтезу ферментов, повреждающих коллаген и протеогликаны хрящевой ткани [1, 2]. Однажды начавшееся высвобождение биологически активных веществ способствует поддержанию

воспаления в тканях сустава, в результате чего происходит последующее повреждение синовиальной оболочки сустава с развитием реактивного синовита и повышение продукции провоспалительных цитокинов. Установлено, что при остеоартрозе нарушается метаболизм основных компонентов матрикса суставного хряща [1, 3]. Отмечается дезагрегация и уменьшение молекул протеогликанов, которые становятся способными к выходу из матрикса хряща. В результате происходит потеря матриксом гликозаминогликанов — хондроитин-

и кератансульфата, гиалуроновой кислоты. При этом важную роль играют провоспалительные цитокины. Поэтому вполне логично и обоснованно использовать в комплексной консервативной терапии остеоартроза препараты, подавляющие их синтез. Таким препаратом является «Диамакс», содержащий в качестве действующего вещества диацереин, механизм действия которого состоит в подавлении экспрессии провоспалительного цитокина — интерлейкина 1. В рекомендациях EULAR (Европейского союза против ревматизма) препараты для терапии, модифицирующие течение остеоартроза, выделены в отдельную группу. К ним отнесены: глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат, диацереин, гиалуроновая кислота [4]. В отличие от других методов лечения остеоартроза, в т. ч. и хирургических, названные препараты являются компонентами патогенетической терапии и действуют на метаболические процессы, лежащие в основе заболевания [2].

Материал и методы

На базе клиники патологии суставов ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенко НАМН Украины» было проведено постклиническое исследование, целью которого было оценить терапевтическую эффективность препарата «Диамакс» у пациентов с деформирующим остеоартрозом, а также выявить возможные нежелательные реакции при его применении.

В исследовании приняли участие 30 пациентов обоих полов в возрасте от 33 до 70 лет с диагнозом гонартроз, коксартроз II–III стадии на основе диагностических критериев ACR [5], рентгенологической классификации Kellgren-Lawrence, находившихся на амбулаторном или стационарном лечении (табл. 1). Для сравнения была взята контрольная группа условно здоровых пациентов, без клинико-рентгенологических проявлений остеоартроза. Никакое лечение данная группа пациентов не получала. Средний возраст пациентов исследуемой группы составил $(53,5 \pm 2,54)$ года. Распределение по полу: 25 женщин (83,3 %), 5 мужчин (16,7 %).

Все пациенты принимали препарат «Диамакс» по 1 капсуле (50 мг диацереина) во время еды один раз в сутки на протяжении двух недель, затем в дозировке 1 капсула два раза в сутки на протяжении 2 мес согласно инструкции.

Критериями включения в исследование являлось наличие подписанного пациентом информированного согласия, возраст от 20 до 70 лет, деформирующий остеоартроз коленного или II–III ст. тазобедренного суставов, выраженность болевого

Таблица 1. Распределение пациентов по диагнозам

Диагноз	Число пациентов
Коксартроз II стадии	7
Коксартроз III стадии	3
Гонартроз II стадии	15
Гонартроз III стадии	5
Всего	30

синдрома по визуально-аналоговой шкале ВАШ не меньше 4, индекс Лекена не меньше 5. Критериями исключения были любые сопутствующие декомпенсированные заболевания или острые состояния, которые могли повлиять на результаты исследования, повышенная индивидуальная чувствительность к любому из компонентов препарата, аллергические реакции на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) в анамнезе, нарушение функции печени и/или почек, склонность к кровоточивости, тромбозы, необходимость внутрисуставного введения гормонов, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних 12 мес, беременность, лактация.

Эффективность препарата «Диамакс» оценивали по влиянию на динамику количественных показателей, характеризующих клиническую выраженность основного заболевания:

- болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
- функциональной активности пораженных суставов по индексу Лекена;
- биохимического анализа крови.

Для оценки переносимости препарата регистрировали субъективные жалобы пациента, а для оценки его влияния на состояние внутренних органов проводили мониторинг показателей сердечно-сосудистой деятельности (частота сердечных сокращений, артериальное давление), клинического (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ) и биохимического анализов (общий билирубин, трансаминазы АЛТ, АсАТ, креатинин, мочевины, глюкоза) крови, клинического анализа мочи (удельный вес, реакция мочи, белок, сахар, лейкоциты, эритроциты, цилиндры, эпителиальные клетки) до назначения препарата и через 2 мес после лечения.

В комплекс биохимического обследования крови пациентов, в первую очередь, были включены показатели метаболизма хрящевой ткани, а именно общее содержание хондроитинсульфатов и гликопротеинов.

Для оценки активности воспалительного процесса исследовали острофазовый показатель — сиаловые кислоты.

Таблица 2. Распределение пациентов по динамике выраженности болевого синдрома в ходе двухмесячной терапии препаратом «Диамакс»

Выраженность боли по ВАШ*, см	Распределение числа пациентов на этапах исследования, абс. (%)		
	до лечения	14 день	55–60 день
0–2	0	0	5 (17 %)
2–4	0	2 (6 %)	10 (33 %)
4–6	22 (73 %)	20 (67 %)	10 (33 %)
6–8	8 (27 %)	8 (27 %)	5 (17 %)
8–10	0	0	0

Примечание: * градации выраженности боли по ВАШ (0–2 см — незначительная боль, 2–4 см — слабая, 4–6 — умеренная, 6–8 — выраженная, 8–10 — нестерпимая, вызывающая страдания)

С учетом механизма действия препарата, его способности ингибировать гиперпродукцию провоспалительного цитокина, интерлейкина 1, у пациентов оценивали данный показатель сыворотки крови до и спустя 2 мес после лечения.

В изучаемой группе пациентов основная часть (18 больных) получала «Диамакс» в качестве монотерапии, остальные (12) дополнительно проходили курсы физиофункционального лечения, сосудистой и гидрокинезотерапии, получали миорелаксанты.

Для сравнительного анализа пациентов разделили на группы: 1-я — до, 2-я — после лечения.

Результаты и их обсуждение

Консервативная терапия исследуемым препаратом оказала выраженный терапевтический эффект к концу второго месяца приема. Через 2 недели приема препарата положительный эффект, отмеченный у небольшого числа пациентов, был обусловлен проводимым курсом физиофункционального лечения. Более значимая положительная динамика по снижению болевого синдрома и улучшению функции сустава выявлена у пациентов с артрозом II стадии.

До начала лечения у большинства пациентов выраженность болевого синдрома соответствовала «умеренной» степени: 22 пациента (73 %) оценивали боль как «умеренную» (4–6 см), 8 (27 %) — как «выраженную» (6–8 см).

После завершения курса лечения произошло существенное перераспределение количества больных с болевым синдромом различной степени выраженности. Сократилось число пациентов с «выраженной болью», появились регистрирующие слабую и незначительную боль (табл. 2).

В целом, как видно из данных табл. 3, к окончанию курса лечения отмечено достоверное снижение степени выраженности боли по сравнению с периодом до лечения. Однако через 2 недели приема препарата не отмечено достоверного уменьшения болевого синдрома ($p > 0,05$). Вместе с тем, 5 (17 %) пациентов не зафиксировали заметного ослабле-

ния боли, что можно расценивать как отсутствие эффекта лечения.

Оценивая функцию суставов по индексу Лекена, мы установили, что до лечения у большинства пациентов, 21 (70 %), были ее нарушения, их выраженность соответствовала средней степени тяжести — 5–7 баллов (табл. 4).

Через 2 мес лечения отмечена положительная динамика функции коленного, тазобедренного суставов: практически вдвое уменьшилось число пациентов со «средней» выраженностью функциональных нарушений, а 19 (63 %) больных указали на переход нарушений функции сустава в градацию «слабо выраженные» (табл. 4).

До лечения индекс Лекена в среднем составлял ($6,4 \pm 0,5$) баллов, т. е. соответствовал средней степени выраженности нарушения функции суставов. После лечения отмечено достоверное улучшение функции коленного и тазобедренного суставов. Индекс Лекена снизился до ($3,5 \pm 0,4$) баллов, т. е. в среднем соответствовал слабой степени выраженности нарушений.

Данные биохимических исследований крови (табл. 5), а именно повышение концентрации гликопротеинов и протеогликанов, свидетельствовало о значимых альтеративных изменениях в суставах, а также о наличии воспалительного и деструктивного процессов. До лечения уровень данных показателей достоверно превышал значения в контрольной группе ($p < 0,05$), после лечения отмечено статистически значимое снижение уровня сиаловых кислот и гликопротеинов ($p < 0,05$), хотя их концентрация

Таблица 3. Влияние терапии на выраженность болевого синдрома по ВАШ

Этапы исследования	Выраженность болевого синдрома по ВАШ
До лечения	$5,6 \pm 0,2$
14-й день лечения	$5,0 \pm 0,3^2$
55–60-й день лечения	$3,6 \pm 0,4^1$

Примечание: ¹⁾ $p < 0,001$ по сравнению с уровнем до лечения, ²⁾ $p > 0,05$ по сравнению с уровнем до лечения

Таблица 4. Динамика нарушений функции суставов по индексу Лекена в ходе двухмесячной терапии препаратом «Диамакс»

Степень функциональных нарушений, баллы*	Количество пациентов на этапах исследования, абс. (%)	
	до лечения	55–60 день лечения
1–4	9 (30%)	19 (63 %)
5–7	21 (70 %)	11 (37 %)
8–10	0	0
11–12	0	0
Больше 12	0	0

Примечание: * градации выраженности нарушений функции: 1–4 балла — слабо выраженные, 5–7 — средние, 8–10 — выраженные, 11–12 — значительно выраженные, > 12 — резко выраженные

Таблица 5. Динамика показателей биохимического анализа крови

Показатели	До лечения, n=30 (1 группа)	После лечения, n=30 (2 группа)	Контрольная группа, n=30
Интерлейкин 1, пгк/мл	813,4 ± 98,1 ¹	538,1 ± 44,7 ^{1,2}	446,7 ± 50
Сialовые кислоты, ммоль/л	3,88 ± 0,10 ¹	2,7 ± 0,15 ^{1,2}	2,0 ± 0,03
Гликопротеины, г/л	1,10 ± 0,05 ¹	0,78 ± 0,06 ^{1,2}	0,48 ± 0,06
Хондроитинсульфаты, г/л	0,19 ± 0,02 ¹	0,16 ± 0,02 ^{1,2}	0,076 ± 0,004

Примечание: ¹) p1 < 0,05 по сравнению с контролем, ²) p2 < 0,05 по сравнению с 1-й группой

не снижалась до значений контрольной группы пациентов, что мы связываем с непродолжительностью курса.

В сыворотке крови пациентов до лечения по сравнению с контролем (p1 < 0,05) уровень содержания хондроитинсульфатов был повышен, что обусловлено наличием дегенеративного процесса в хрящевой ткани. После лечения их уровень находился в пределах тех же значений, т. е. достоверно значимого изменения показателя не отмечено (p2 > 0,05).

До начала лечения содержание интерлейкина 1 было достоверно повышено по сравнению с контролем (p1 < 0,05). По окончании курса лечения этот показатель снизился в 1,5 раза и достиг значений контрольной группы, что свидетельствует об эффективности препарата и соответствует его механизму действия.

Осмотр и опрос пациентов в ходе проведенного постклинического исследования не выявил каких-либо жалоб, неожиданных побочных реакций, осложнений или явлений непереносимости препарата «Диамакс». В течение первой недели (от 2 до 7 дней) приема препарата 6 пациентов отмечали

послабление стула, которое проходило через несколько дней. Это побочное действие описано в инструкции и не потребовало отмены или назначения дополнительной терапии.

Мы не выявили отрицательного влияния препарата «Диамакс» на артериальное давление и частоту сердечных сокращений по завершению клинического исследования. У больных не отмечено достоверных изменений указанных показателей по сравнению с исходным уровнем (до лечения).

Показатели клинических анализов крови и мочи не выходили за пределы референтных интервалов. В периферической крови пациентов после двухмесячного курса лечения не выявлено патологических изменений морфологического состава. Препарат «Диамакс» не оказывал отрицательного воздействия на эритро- и лейкопоз, не влиял на содержание тромбоцитов и СОЭ. Биохимические показатели крови (уровень билирубина, трансаминаз (АЛТ, АСТ), креатинина, мочевины и глюкозы) не отличались от значений в контрольной группе как до, так и после лечения (p1 > 0,05; p2 > 0,05) (табл. 6).

Мы не выявили отрицательного воздействия на функцию почек и печени исследуемого препарата,

Таблица 6. Динамика показателей биохимического анализа крови

Показатели	До лечения, n=30 (1 группа)	После лечения, n=30 (2 группа)	Контрольная группа, n=30
Билирубин общий, мкмоль/л	13,4 ± 1,1 ¹	14,2 ± 0,9 ^{1,2}	12,6 ± 0,9
АлАТ, Е/л	27,2 ± 2,6 ¹	25,3 ± 1,8 ^{1,2}	26,3 ± 2,7
АсАТ, Е/л	30,7 ± 2,6 ¹	29,5 ± 1,8 ^{1,2}	2,84 ± 3,6
Креатинин, мкмоль/л	75,4 ± 2,9 ¹	78,9 ± 2,9 ^{1,2}	86,8 ± 3,3
Мочевина, ммоль/л	4,3 ± 0,2 ¹	4,9 ± 0,2 ^{1,2}	4,5 ± 1,7
Глюкоза, ммоль/л	5,2 ± 0,2 ¹	5,4 ± 0,2 ^{1,2}	5,1 ± 0,2

Примечание: ¹) p1 > 0,05 по сравнению с контролем, ²) p2 > 0,05 по сравнению с 1-й группой

о чем свидетельствует отсутствие изменений в клинических и биохимических анализах мочи и крови: показатель азотистого обмена (креатинин) оставался в пределах физиологической величины, также не изменилась активность маркерных ферментов цитолиза АЛТ и АСТ, не произошло изменений концентрации в крови глюкозы и билирубина.

Выводы

Препарат «Диамакс», назначаемый пациентам с остеоартрозом в первые две недели лечения в дозировке 50 мг в сутки, а затем 100 мг в сутки на протяжении полутора месяцев, оказывает положительный терапевтический эффект, который проявляется уменьшением выраженности болевого синдрома и улучшением функции пораженного сустава.

Прием препарата «Диамакс» на протяжении 2 мес приводит к снижению активности воспалительного процесса в суставах за счет снижения концентрации маркеров воспаления: интерлейкина 1, гликопротеинов, сиаловых кислот.

Препарат «Диамакс» не оказывает отрицательного действия на состояние внутренних органов, не вызывает серьезных нежелательных явлений и может быть рекомендован в комплексе консервативного лечения остеоартроза крупных суставов.

Список литературы

1. Остеоартроз. Консервативная терапия / Н. А. Корж, Н. В. Дедух, И. А. Зупанец. — Харьков: Золотые страницы, 2007. — 423 с.
2. Поворознюк В. В. Глюкозамин и хондроитин в лечении остеоартроза: данные литературы и результаты собственных исследований / В. В. Поворознюк // РМЖ. — 2006. — Т. 14, № 4. — С. 290–294.
3. Серов В. В. Соединительная ткань / В. В. Серов, А. Б. Шехтер. — М.: Медицина, 1981. — 312 с.
4. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) / K. M. Jordan, N. K. Arden, M. Doherty et al. // Ann Rheum Dis. — 2003. — Vol. 62 (12). — P.1145–1155.
5. American college of rheumatology subcommittee on rheumatoid arthritis guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 Update // Arthritis. Rheum. — 2002. — Vol. 46. — P. 328–346.

Статья поступила в редакцию 14.06.2012