

УДК 616.72-002.18-085.27АртифлексХондро

Лечение пациентов с деформирующим остеоартрозом суставов

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

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

The article contains results of an open study aimed to assess the efficacy and tolerance of Artiflex Chondro drug versus Mucosat Neo, both based on chondroitin sulfate as their active substance. The study involved 112 patients, aged from 33 to 69, with deforming osteoarthritis of the knee or hip joints at stages II–III by the Kellegren-Lawrence classification. The drugs were injected intramuscularly by 1.0 ml on alternate days thrice. Then the dose was enlarged up to 2.0 ml. The course of treatment consisted of 25 injections on alternate days. The therapeutic equivalence of the studied drugs was established. It was proved that Artiflex Chondro drug did not produce any negative effects on blood pressure, heart rate and body temperature. The indices of laboratory clinical and biochemical analyses of blood and urine in the end of the study did not change significantly versus their initial values. By its efficacy indices (pain syndrome intensity by the visual analogue scale, Lequesne index, time for walking 30 metres, demand for NSAIDs, Artiflex Chondro is an appropriate drug for treating patients with deforming osteoarthritis. The drug does not produce any adverse reactions and can be recommended as a chondroprotective remedy.

У роботі представлені результати відкритого дослідження ефективності та виявлення побічних реакцій препарату «Артифлекс хондро» у порівнянні з «Мукосат нео», діючою речовиною яких є хондроїтин сульфат. У дослідженні взяли участь 112 пацієнтів віком від 33 до 69 років з деформівним остеоартрозом колінного або кульшового суглобів II–III стадії за класифікацією Kellegren-Lawrence. Препарати вводили тричі внутрішньом'язово по 1,0 мл через день. Потім дозу збільшували до 2,0 мл. Курс лікування склав 25 ін'єкцій через день. Встановлена терапевтична еквівалентність досліджуваних препаратів. Доведено, що препарат «Артифлекс хондро» не мав негативного впливу на артеріальний тиск, частоту серцевих скорочувань, температуру тіла. Показники лабораторних клінічних та біохімічних досліджень крові, сечі наприкінці дослідження значущо не змінилися порівняно з початковими. Препарат «Артифлекс хондро» за показниками ефективності (вираженістю болювого синдрому за візуальною аналоговою шкалою, індексом Lequesne, часом проходження 30 м, потребою в НПЗП), є відповідним засобом для лікування хворих на деформівний остеоартроз. Препарат не викликає побічних реакцій та може бути рекомендований як хондропротекторний засіб.

Ключевые слова: остеоартроз, артифлекс, мукосат, эффективность, переносимость

Введение

Консервативный метод по-прежнему остается ведущим в лечении остеоартроза [2], которое должно быть направлено на основные звенья патогенеза заболевания и не только способствовать снижению выраженности болевого синдрома, но и сдерживать прогрессирование структурных изменений в пораженном суставе. В комплексе патогенетической терапии ведущую роль играют хондромодулирующие средства. Лечение препаратами этой группы приводит к значительному уменьшению

болевого синдрома, улучшению функциональной способности суставов и позволяет снизить дозу принимаемых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [1, 2].

В настоящее время широко используют препараты на основе низкомолекулярных аминсахаров (глюкозамин) и высокомолекулярных полисахаридов (хондроитина сульфат, гиалуроновая кислота), а также комбинированные — на основе глюкозамина и хондроитина сульфата, иногда с дополнительными добавками. Согласно рекомендациям

Европейской антиревматической лиги (EULAR), базирующимся на данных доказательной медицины и мнении экспертов, данные препараты занимают 8-е место в перечне из 10 рекомендаций по лечению пациентов с остеоартрозом [5]. Хондроитин сульфат (ХС) — высокомолекулярный мукополисахарид, он является основным компонентом протеогликанов (ПГ), которые вместе с коллагеновыми волокнами образуют хрящевой матрикс. Хондроитин сульфаты участвуют в построении коллагеновых волокон, замещении в структуре ПГ, подавлении синтеза липидов и медиаторов воспаления, регуляции пролиферации хондроцитов, улучшении микроциркуляции в субхондральном слое и синовиальной ткани, повышении биосинтеза компонентов матрикса, а также угнетении активности ферментов, разрушающих хрящ [2–4].

Одним из важных свойств хондроитин сульфатов является их способность влиять на пролиферацию и обмен хондроцитов. Правда, имеющиеся в литературе данные иногда противоречивы, но значительно чаще исследователи выявляют достоверное влияние этих веществ на основные показатели обмена клеток [6]. Было показано, что ХС и сульфатированный глюкозамин, а также полусинтетические гиперсульфатированные полисахариды способны стимулировать биосинтез как коллагена, так и протеогликанов в хрящевой ткани.

К настоящему времени на фармацевтическом рынке представлен ряд препаратов, содержащих различные гликозаминогликаны и их аналоги. За последние несколько лет опубликован ряд работ, в которых показано, что препараты, содержащие ХС, а также сульфатированный глюкозамин, эффективны при остеоартрозе и других дегенеративных заболеваниях суставов. Положительным качеством таких препаратов является практически полное отсутствие побочного действия их на желудочно-кишечный тракт, почки, свертывающую систему крови и гомеостаз в целом.

Материал и методы

На базе клиники патологии суставов ИППС им. проф. М. И. Ситенко было проведено открытое исследование по сравнительной оценке эффективности и переносимости препарата «Артифлекс хондро» производства ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», представленного в растворе для инъекций 100 мг/мл по 2,0 мл в ампуле. Действующим веществом препарата является хондроитин сульфат.

В исследовании приняли участие 112 пациентов в возрасте от 33 до 69 лет, находившихся на ам-

булаторном и стационарном лечении с диагнозом деформирующего остеоартроза коленного, тазобедренного суставов II–III стадий по классификации Kellegren-Lawrence.

Препаратом сравнения был «Мукосат нео» в такой же дозировке, производство «Белмедпрепараты». Исследуемый и референтный препарат вводили внутримышечно по 1,0 мл через день в течение первых трех введений. Затем, при хорошей переносимости, дозу увеличивали до 2,0 мл. Курс лечения составил 25 инъекций. Распределение пациентов на основную и контрольную группы по 56 человек осуществили на основе метода простой рандомизации.

Среди больных основной группы, получавших исследуемый препарат «Артифлекс хондро», было 22 (39,28 %) мужчины и 34 (60,72 %) женщины. В контрольной группе пациентов, получавших препарат сравнения «Мукосат нео» мужчин было 19 (33,93 %), а женщин 37 (66,07 %). Различия между группами по полу и возрасту были статистически незначимы.

Критериями включения в исследование было наличие подписанного информированного согласия пациента, возраст от 30 до 70 лет, стадия деформирующего остеоартроза коленного, тазобедренного суставов II–III стадий, выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) больше или равна 5, индекс Lequesne превышающий или равный 5. Критериями исключения были сопутствующие декомпенсированные заболевания или острые состояния, которые могли повлиять на результаты исследования, повышенная индивидуальная чувствительность к любому из компонентов препарата, аллергические реакции на НПВП в анамнезе, нарушение функции печени и/или почек, склонность к кровоточивости, тромбофлебиты, необходимость внутрисуставного введения гормонов, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних 12 мес, беременность, лактация.

Сопутствующая терапия могла включать в себя применение НПВП, которые отменяли пациентам при отсутствии болевого синдрома, и физиотерапевтические процедуры.

В ходе исследования пациентов обследовали клинически (измеряли частоту сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД), температуру тела (t)), регистрировали субъективные жалобы. С целью оценки безопасности исследуемого препарата учитывали результаты лабораторных анализов: клинического крови и мочи, биохимического крови (печеночные трансаминазы АлАТ, АсАТ, билирубин, креатинин, глюкоза).

Таблица 1. Распределение пациентов по категориям выраженности болевого синдрома по ВАШ в динамике

Выраженность боли по ВАШ, см	Распределение числа пациентов на этапах исследования, абс. (%)			
	До лечения	10-й день	30-й день	50-й день
Основная группа				
n	56	56	52	51
0–2	—	—	7 (13,46%)	15 (29,41%)
3–4	—	3 (5,36%)	24 (46,15%)	27 (52,94%)
5–6	17 (30,36%)	20 (35,71%)	17 (32,69%)	8 (15,69%)
7–8	39 (69,64%)	33 (58,93%)	4 (7,69%)	1 (1,96%)
9–10	—	—	—	—
Контрольная группа				
n	56	56	54	53
0–2	—	—	5 (9,26%)	13 (24,53%)
3–4	—	4 (7,14%)	21 (38,89%)	29 (54,72%)
5–6	14 (25,00%)	15 (26,78%)	22 (40,74%)	9 (16,98%)
7–8	42 (75,00%)	37 (66,07%)	6 (11,11%)	2 (3,77%)
9–10	—	—	—	—

Эффективность оценивали по динамике выраженности болевого синдрома по ВАШ (табл. 1), степени тяжести поражения сустава по индексу Lequesne, времени прохождения 30 м, а также потребности в НПВП. Эти показатели регистрировали до начала терапии и по окончании курса лечения.

Переносимость препарата оценивали на основе субъективных жалоб пациента и объективных данных, полученных в процессе исследования. Учитывали динамику лабораторных показателей, а также частоту и характер побочных реакций. Переносимость регистрировали как хорошую, удовлетворительную и неудовлетворительную.

В обеих группах преобладали пациенты с коксартрозом, длительность заболевания составляла более 5 лет с момента установления диагноза. До начала лечения большинство больных обеих групп отмечали «выраженную боль» (7–8 см по ВАШ). У пациентов регистрировали нарушения функции суставов различной степени тяжести: средней (5–7 баллов по Lequesne) — у 18 и 21 пациента основной и контрольной групп соответственно, у остальных пациентов обеих групп имели место выраженные функциональные нарушения (8–10 баллов по Lequesne). Пациентов с резко выраженными нарушениями функции суставов, требующих постоянного назначения анальгетиков, в исследование не включали.

Тест на время прохождения дистанции 30 м, будучи одним из стандартных методов оценки нарушения функции сустава, тесно связан с тестом Lequesne и позволяет дать более точную количественную характеристику этих изменений (табл. 2). Как видно из таблицы, до лечения большинство пациентов основной и контрольной групп проходили расстояние 30 м за 40–50 с.

Таким образом, в клиническое исследование были включены две группы пациентов по 56 человек, соответствовавшие критериям включения и не различавшиеся по основным изучаемым показателям. За время проведения исследования 5 пациентов основной группы и 3 пациента контрольной группы выбыли в связи с неявкой на очередной визит.

Результаты и их обсуждение

Выраженность болевого синдрома по ВАШ оценивали до терапии, на 1-й, 6-й, 10-й, 30-й и 50-й дни терапии.

В процессе лечения наблюдали позитивную динамику выраженности болевых ощущений, состоящую в постепенном и равновыраженном ослаблении болевого синдрома. На 1-й, 6-й и 10-й дни лечения не отмечено статистически достоверных изменений выраженности болевого синдрома по сравнению с исходным уровнем, что свидетельствует о постепенном развитии эффекта изучаемых препаратов.

За время проведения исследования у 45 (88,23 %) пациентов основной и у 46 (86,79 %) контрольной групп регистрируемая ими выраженность болевого синдрома снизилась на 2 см и более по ВАШ, по сравнению с исходным значением. Вместе с тем, у 6 (11,77 %) больных основной и 7 (13,21 %) контрольной группы, которые до лечения отмечали выраженную степень болевого синдрома (6–8 см), по завершению исследования боли уменьшились только в пределах до 2 см, а у 1 (1,96 %) и 2 (3,77%) человек в сравниваемых группах не отметили какого-либо заметного ослабления болей, что расцениваем как «препарат неэффективен» (табл. 1). Вероятно, незначительный лечебный эффект препаратов у этих

Таблица 2. Распределение пациентов по степени нарушений функции тазобедренного сустава (индексу Lequesne) в динамике исследования

Степень функциональных нарушений, баллы	Распределение числа пациентов на этапах исследования, абс. (%)	
	До лечения	50-й день лечения
Основная группа		
n	56	51
1–4	—	29 (56,86%)
5–7	18 (32,14%)	18 (35,29%)
8–10	38 (67,86%)	4 (7,84%)
11–12	—	—
Контрольная группа		
n	56	53
1–4	—	28 (52,83%)
5–7	21 (37,5%)	21 (39,62%)
8–10	35 (62,5%)	4 (7,54%)
11–12	—	—

больных был обусловлен более выраженными дегенеративными повреждениями хряща, что требовало иной тактики лечения.

Об эффективности терапии данными препаратами свидетельствует распределение числа больных по снижению величины индекса Lequesne на одну градацию и более после завершения курса лечения

(табл. 2), который рассчитывали до и на 50-й день лечения. После терапии у большинства пациентов основной — 47 (92,16 %) и контрольной 49 (92,46 %) групп выраженность нарушений суставов снизилась на одну градацию и более. В каждой из групп четыре пациента не отметили положительной динамики, а выраженность нарушений изменилась менее чем на одну градацию.

После завершения курса лечения у большинства больных установлено заметное уменьшение времени прохождения дистанции 30 м: 20 (39,22 %) пациентов основной и 18 (33,96 %) контрольной группы начали проходить данную дистанцию быстрее 30 с. В среднем по группам время прохождения 30 м после исследования сократилось в основной группе на 22,66 %, а в контрольной — на 24,06 %.

Потребность в дальнейшем приеме НПВП после окончания курса лечения составила в основной группе 15,68 %, в контрольной — 18,87 %.

Согласно результатам проведенного анализа, можно сделать вывод, что препарат «Артифлекс хондро» терапевтически эквивалентен препарату сравнения «Мукосат нео».

Препарат «Артифлекс хондро» не оказал отрицательного влияния на артериальное давление, ЧСС, температуру тела, а также на показатели лабораторных клинических и биохимических тестов

Таблица 3. Характеристика показателей периферической крови у больных с деформирующим остеоартрозом в динамике исследования

Показатели	Основная группа		Контрольная группа	
	n = 56	n = 51	n = 56	n = 53
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,5 ± 0,1	4,4 ± 0,2	4,5 ± 0,1	4,7 ± 0,1
Гемоглобин, г/л	143,9 ± 3,6	139,7 ± 3,0	139,3 ± 2,2	142,9 ± 2,5
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,5 ± 0,4	6,8 ± 0,4	6,1 ± 0,3	7,0 ± 0,3
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	229,0 ± 5,2	232,0 ± 4,7	234,0 ± 5,8	239,0 ± 4,7
СОЭ, мм/час	8,3 ± 1,1	8,6 ± 1,5	10,1 ± 1,6	7,7 ± 1,1
АсАт, ммоль/г × л	0,49 ± 0,05	0,59 ± 0,06	0,54 ± 0,06	0,56 ± 0,05
АпАт, ммоль/г × л	0,64 ± 0,07	0,61 ± 0,08	0,70 ± 0,08	0,68 ± 0,07
Билирубин общий, мкмоль/л	14,8 ± 1,0	15,2 ± 0,7	14,4 ± 0,8	13,6 ± 0,5
Мочевина, ммоль/л	5,06 ± 0,51	6,08 ± 1,51	5,09 ± 0,72	5,79 ± 0,74
Креатинин, ммоль/л	88,9 ± 5,2	83,4 ± 5,2	64,5 ± 3,9	80,4 ± 4,5
Глюкоза, ммоль/л	4,3 ± 0,3	4,1 ± 0,1	4,2 ± 0,5	4,1 ± 0,4

Таблица 4. Характеристики мочи у больных с деформирующим остеоартрозом в динамике исследования

Показатели	Основная группа		Контрольная группа	
	n = 56	n = 51	n = 56	n = 53
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Удельный вес, кг/м ³	1022 ± 5	1019 ± 4	1018 ± 6	1019 ± 5
pH	6,2 ± 0,4	6,1 ± 0,4	6,0 ± 0,5	6,2 ± 0,5
Белок, г/л	Нет	Нет	Нет	Нет
Глюкоза, ммоль/л	Нет	Нет	Нет	Нет
Лейкоцитов в поле зрения	0–2	1–2	2–4	0–2
Эритроцитов в поле зрения	Нет	Нет	Нет	Нет
Цилиндров в поле зрения	Нет	Нет	Нет	Нет
Эпителиальных клеток в поле зрения	Нет	Нет	Нет	Нет

крови, мочи, которые после исследования значительно не изменились относительно исходного уровня (табл. 3, 4). За время проведения исследования не были выявлены побочные реакции, а переносимость лечения была расценена как хорошая.

Выводы

Препарат «Артифлекс хондро», производства ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье» по показателям эффективности (выраженностью болевого синдрома по ВАШ, индексом Lequesne, временем ходьбы на 30 м, потребностью в НПВП), является эффективным средством лечения больных с деформирующим артрозом. Данный препарат хорошо переносится больными и может быть рекомендован в качестве хондропротекторного средства.

Список литературы

1. Коршунов Н. И. Современные подходы к фармакотерапии остеоартроза / Н. И. Коршунов, О. Б. Ершова // CONSILIUM MEDICUM. — 2006. — № 2. — С. 34–38.
2. Корж Н. А. Остеоартроз. Консервативная терапия / Под ред. Н. А. Коржа, Н. В. Дедух, И. А. Зупанца. — Харьков: «Золотые страницы», 2007 — 423 с.
3. 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.
4. Серов В. В. Соединительная ткань / В. В. Серов, А. Б. Шехтер — М.: Медицина, 1981 — 312 с.
5. 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.
6. Leeb B. F. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis / B. F. Leeb, H. Schweitzer, K. Montag // J. Rheumatol. — 2000. — Vol. 27. — P. 205–211.

Статья поступила в редакцию 12.09.2012

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ

В связи с тем, что журнал внесен в Перечень научных специализированных изданий, в которых могут публиковаться результаты диссертационных работ, обращаем ваше внимание на необходимость указывать на титульном листе статьи следующие сведения: 1) фамилию, инициалы; 2) название статьи; 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнена работа. Фамилия автора и учреждение, в котором он(она) работает, должны сопровождаться одним цифровым индексом.

Кроме того, на отдельном листе просим предоставить сведения о каждом из авторов: 1) фамилию, имя и отчество; 2) должность; 3) полный почтовый служебный адрес и e-mail; 4) номер служебного телефона и факса. Необходимо указать контактное лицо.

При подготовке статьи следует соблюдать публикуемые в журнале правила для авторов.