

Исследование эффективности парентерального препарата хондроитина сульфата в терапии рецидивов хронической боли при остеоартрите коленных суставов у ко

А. С. Сычёва, С. В. Царегородцев, А. В. Наумов, А. Л. Вёрткин

В соответствии с рекомендациями Международного общества ревматологов (The Osteoarthritis Research Society International, OARSI) остеоартрит (ОА) [1] — расстройство с вовлечением подвижных суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией внеклеточного матрикса, инициированных микро- и макротравматизацией, что активирует неадекватный репаративный ответ, включая провоспалительные механизмы врожденного иммунитета. Первоначально болезнь манифестирует как молекулярное расстройство (абнормальный метаболизм суставных тканей) с последующими анатомическими и/или физиологическими повреждениями (деградация хряща, ремоделирование костной ткани, формирование остеофитов, воспаление сустава и утрата нормальной функции сустава), которые в конечном итоге могут завершиться формированием заболевания.

По данным Федеральной службы государственной статистики (2016) болезни костно-мышечной системы, где большую долю составляют больные с ОА, являются третьей по частоте причиной инвалидизации населения РФ, вслед за сердечно-сосудистыми заболеваниями и онкологической патологией (табл. 1) [2].

1	Оптимальное лечение ОА коленного сустава требует сочетания немедикаментозных и медикаментозных методов
2	Лечение ОА коленного сустава следует подбирать с учетом: а) факторов риска заболевания коленного сустава (ожирения, неблагоприятные механические факторы, повышенные физические нагрузки); б) общих факторов риска (возраст, сопутствующие состояния, полипрагмазия); в) интенсивности боли и степени инвалидизации; г) признаков воспаления — например выпот в полость сустава; д) локализации и степени структурной патологии
3	Немедикаментозные подходы к лечению ОА коленного сустава должны включать: образование пациентов, физические нагрузки, специальные приспособления (трости, стельки для обуви, фиксирующие повязки на колено), а также снижение массы тела
4	Парацетамол является оральным анальгетиком первого выбора, и при достижении успеха в лечении данному анальгетику следует отдавать предпочтение при необходимости долгосрочной терапии
5	Препараты для местного применения (НПВП, капсаицин) обладают клинической эффективностью и являются безопасными
6	Лечение НПВП показано пациентам, не реагирующим на парацетамол. Больным с повышенным риском осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта следует назначать комбинацию неселективного НПВП и эффективного гастропротекторного препарата либо селективные ингибиторы ЦОГ-2
7	Опиоидные анальгетики как в сочетании с парацетамолом, так и без него являются полезной альтернативой у пациентов, которым НПВП (включая селективные ингибиторы ЦОГ-2) противопоказаны, неэффективны и/или плохо переносятся
8	Препараты группы SYSADOA (глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат, неомылываемые фракции авокадо/соя, дицерин и гиалуроновая кислота) оказывают симптоматический эффект и способны модифицировать структуру сустава
9	Внутрисуставные инъекции длительно действующего кортикостероида показаны при обострении боли в коленном суставе, особенно если она сопровождается выпотом в полость сустава
10	Целесообразность протезирования сустава следует рассматривать у пациентов с рентгенологическими признаками ОА коленного сустава, рефрактерной к лечению болью и выраженной инвалидизацией

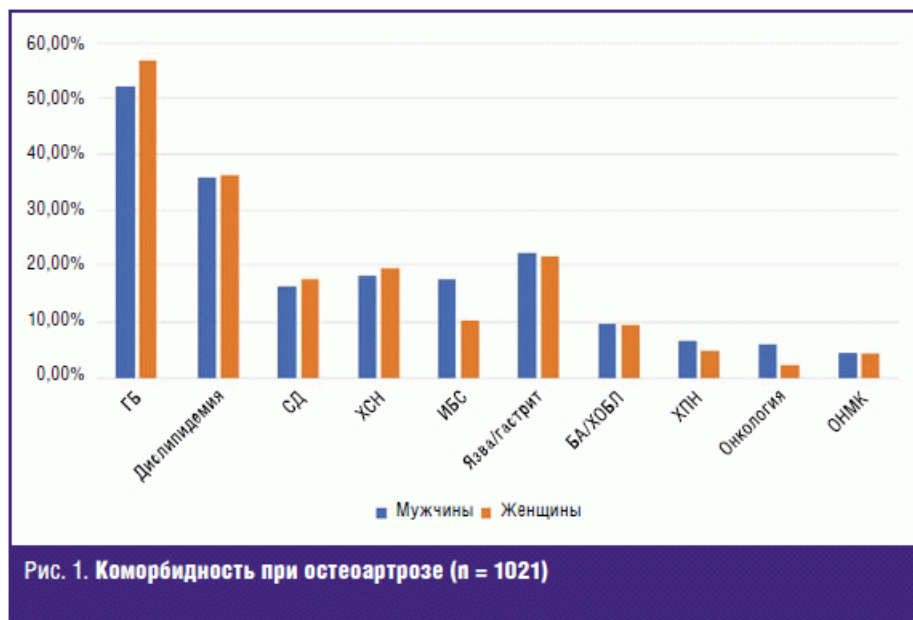
ОА является самым распространенным хроническим заболеванием суставов, которое встречается примерно у 11–13% населения всего мира, в том числе 81 млн больных ОА зарегистрированы в Германии, Италии, Франции, Великобритании, Испании и 383 млн — в России, Бразилии, Индии и Китае.

Значительное увеличение частоты ОА обусловлено прежде всего быстрым старением популяций и пандемией ожирения. Прогнозируют, что к 2020 г. встречаемость ОА в популяциях может достичь 57%, причем существенно увеличиваются и затраты на лечение [3].

По данным официальной статистики Минздрава России, число первично зарегистрированных больных с этой патологией ежегодно увеличивается: если в 2011 г. этот показатель составлял 650,5 на 100 тыс. населения, то в 2012 г. он достиг 665,1 [4].

Особенности и трудности терапии пациентов с ОА в первую очередь обусловлены возрастом, наличием коморбидной патологии и связанной с этим полипрагмазией. Эти же факторы способствуют прогрессированию ОА и определяют негативный прогноз заболевания.

Наиболее часто ОА сочетается с гипертонической болезнью, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, ожирением, сахарным диабетом, хроническими obstructивными заболеваниями легких, заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Распространенность вышеперечисленных коморбидных состояний (рис. 1) приблизительно в 2–3 раза выше при ОА, чем в общей популяции [6, 8]. Примерно у половины пациентов встречается сочетание ОА с хронической венозной недостаточностью периферических вен нижних конечностей [7].



Основные цели лечения ОА:

- замедление прогрессирования заболевания и уменьшение боли;
- улучшение функционального состояния суставов;
- отсутствие побочных эффектов фармакотерапии и обострения сопутствующих заболеваний;
- улучшение качества жизни, которые достигаются немедикаментозными, медикаментозными и хирургическими методами.

Рекомендации OARSI 2014 года для нехирургического лечения ОА [9] представлены на рис. 2.



Рис. 2. Рекомендации OARS 2014 года для нехирургического лечения ОА [9]

Характеристика пациентов, участвующих в исследовании				Таблица 2
Среднее	Все (N = 30)	Мужчины (N = 7)	Женщины (N = 23)	
Возраст, лет	57,76 ± 8,9	56,85 ± 10,17	58,04 ± 8,83	
Рост, см	167,13 ± 8,69	176 ± 5,09	164,43 ± 7,74	
Вес, кг	76,16 ± 9,90	71 ± 4,65	77 ± 11,32	
ИМТ	29,37 ± 4,42	22,67 ± 2,60	31,04 ± 2,85	
СРБ в начале исследования, мг/л	8,62 ± 8,21	4,19 ± 2,20	9,97 ± 8,98	
СРБ через 2 месяца, мг/л	7,49 ± 6,44	3,86 ± 1,65	8,60 ± 6,95	
Примечание. Результаты выведены ± стандартное отклонение. ИМТ – индекс массы тела; СРБ — С-реактивный белок.				

Симптом-модифицирующие препараты медленного действия, многие из которых обладают структурно-модифицирующим действием, в настоящее время уже завоевали устойчивые позиции в арсенале комплексных схем лечения ОА в мире. Доказано, что под воздействием альтераций биохимических параметров фенотипически измененные фибробласты гиалинового хряща продуцируют провоспалительные цитокины, среди которых ИЛ-1 играет ключевую роль. Наряду с ИЛ-6 и ФНО-α этот цитокин ответственен за активацию металлопротеиназ — протеолитических ферментов, разрушающих суставной хрящ. Симптом-модифицирующие препараты медленного действия обладают хондропротективными свойствами, увеличивают анаболическую активность хондроцитов и одновременно супрессируют дегенеративные эффекты цитокинов на хрящ [10], что способствует замедлению темпов прогрессирования ОА путем коррекции нарушенного метаболизма в гиалиновом хряще, нормализации или стабилизации в нем структурных изменений, профилактике изменений в неповрежденном суставе.

Традиционно назначаемые НПВП, относящиеся к ингибиторам ЦОГ-1 и ЦОГ-2, имеют существенные ограничения как по дозам, так и длительности применения в связи с рядом нежелательных лекарственных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, печени и почек, которые нередко представляют угрозу для жизни пациента, в особенности полиморбидного, вынужденная полипрагмазия которого еще более повышает риски сердечно-сосудистых осложнений и делает практически невозможной прогнозирование лекарственных взаимодействий терапии хронических сердечно-сосудистых заболеваний и НПВП. Результаты многих когортных исследований показали, что НПВП, ингибиторы ЦОГ, увеличивают риски тромбоэмболических осложнений в общей популяции [11, 12]. Эти риски увеличиваются по экспоненте у больных с высокими сердечно-сосудистыми рисками. Поэтому одной из основных задач врача, осуществляющего лечение пациента с ОА, является стремление как можно скорее снизить дозу, отменить НПВП или лучше вообще отказаться от препаратов этой группы, в особенности в отношении больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Такой подход отразился и в рекомендациях Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCOE), выпущенных в августе 2014 г., в которых наряду с немедикаментозным ведением пациентов с ОА первая

линия фармакотерапии представлена препаратами SYSADOA, к которым относятся препараты хондроитина сульфата. По данным метаанализа Н. Schneider и соавт., где оценивалось симптом-модифицирующее действие хондроитина сульфата при ОА коленного сустава ($n = 588$), отмечен значимый эффект препарата хондроитина сульфата в отношении уменьшения боли при физической активности до 6 мм ($p = 0,005$) по ВАШ vs с плацебо после 3–6 мес лечения, а также уменьшения индекса Лекена — 0,73 ($p = 0,01$) [13]. М. С. Hochberg и соавт. провели метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых 2-летних исследований, в ходе которых определялись изменения суставной щели у пациентов ($n = 1179$) с применением хондроитина сульфата. Метаанализ показал достоверное замедление уменьшения минимальной ширины суставной щели на 0,13 мм ($p = 0,0002$) у пациентов, принимавших хондроитина сульфат [14]. В том же исследовании было отмечено, что хондроитина сульфат достоверно более выражено снижает потерю объема хрящевой ткани, чем плацебо, уже через 6 месяцев лечения ($p = 0,030$), в латеральном отделе ($p = 0,015$), верхней поверхности большеберцовой кости ($p = 0,002$). Эффект сохраняет статистическую значимость и через 12 месяцев. По данным 4-летнего рандомизированного исследования приема хондроитина сульфата J.-P. Raynaud и соавт. ($n = 57$) отмечается тенденция к снижению частоты полной замены коленного сустава в группе хондроитина сульфата [15]. В. Mazieres и соавт. в своем исследовании ($n = 132$) пришли к выводам, что прием хондроитина сульфата уменьшает воспаление и боль на 33%, за счет этого уменьшается потребность в НПВП на 55% уже через 5 месяцев ($p < 0,001$) [16].

Помимо вышеизложенного, реальная возможность применять в большинстве случаев короткие курсы НПВП находится в противоречии с самой природой хронической патологии, к которой относится ОА, требующий длительного, практически пожизненного лечения. Симптом-модифицирующие с доказанным в ряде рандомизированных клинических исследований структурно-модифицирующим действием хондропротекторы, применяемые для лечения ОА, характеризуются благоприятным профилем безопасности, оказывают комплексное воздействие на сустав и поэтому предназначены для длительного лечения повторными курсами с перерывами до 3–5 месяцев. Биологические эффекты хондроитина сульфата, к которым относится препарат Инъектран, чрезвычайно многообразны, и он является необходимым компонентом для нормального функционирования гиалинового хряща. Получены убедительные данные, что при приеме внутрь препараты хондроитина сульфата обладают противовоспалительным действием, которое реализуется торможением активности лизосомальных ферментов, супероксидных радикалов и экспрессии провоспалительных цитокинов. Кроме того, они стимулируют хондроциты и синтез протеогликанов с нормальной полимерной структурой, а его антикатаболическое действие идет за счет ингибции металлопротеиназ — стромелизина, коллагеназы, фосфалипазы A2. Имеет также значение активация синтеза гиалуроновой кислоты, подавление преждевременной гибели (апоптоза) хондроцитов, нормализация структуры субхондральной кости. Доказан эффект препаратов хондроитина сульфата в интенсификации репарации гиалинового хряща.

Материалы и методы исследования

На базе многопрофильного стационара ГКБ им. С. И. Спасокукоцкого с октября 2017 по февраль 2018 г. был проведен проспективный анализ эффективности внутримышечного введения препарата Инъектран у коморбидных пациентов в возрасте 40–70 лет с ОА коленных суставов с выраженностью боли более 50 мм по ВАШ.

В исследование были включены 30 пациентов (7 мужчин и 23 женщины (табл. 2)) в возрасте от 40 до 70 лет. Препарат использовался в форме раствора для внутримышечных инъекций по следующей схеме: первые три инъекции по 1 мл с содержанием хондроитина сульфата 100 мг, далее по 2 мл с содержанием хондроитина сульфата 200 мг, препарат применялся внутримышечно через день, 30 инъекций на курс лечения.

Критерии включения:

1. ОА коленного(ых) сустава(ов) 2–3 рентгенологической стадии по Kellgren-Lawrence с коморбидностью.
2. Боль при ходьбе 50 мм по ВАШ.
3. Пациент прекратил прием хондропротекторов более чем за 3 мес от момента включения в данное исследование.
4. Пациенту не вводили внутрисуставно любые препараты в течение 6 недель до начала данного исследования.

Критерии невключения: онкологические заболевания любой локализации, сахарный диабет 1 типа, хроническая болезнь почек с выраженной почечной недостаточностью (креатинин ≥ 180 ммоль/л; СКФ < 30 мл/мин), заболевания печени с печеночной недостаточностью: гепатит, гемохроматоз, болезнь Вильсона, аутоиммунный гепатит, алкогольная болезнь печени, болезни крови, злоупотребление алкоголем: в среднем ≥ 20 г чистого этанола в день, психические заболевания, планируемая беременность, асептический некроз мыщелков бедренной и большеберцовой кости, операции на коленном суставе в анамнезе, другие ревматические заболевания.

Исследование включило в себя два визита (в первый день и через два месяца после лечения), в ходе которых были оценены следующие показатели:

- 1) показатели функционального состояния печени и почек: АСТ, АЛТ, креатинин, мочевины;
- 2) WOMAC;
- 3) интенсивность боли по ВАШ;

- 4) показатели интенсивности воспаления (СРБ);
- 5) нежелательные явления, серьезные нежелательные явления.

Средний возраст пациентов составил 57,7 года, средний индекс массы тела 29,37. Для оценки эффективности курса восстановительного лечения больных с ОА нами была использована балльная оценка функционального состояния суставов по индексу WOMAC в абсолютных величинах, так как известно, что индекс является общепринятой анкетой, предназначенной для оценки симптомов ОА (функциональности) самим пациентом.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования установлена хорошая переносимость препарата Инъектран. Нежелательных явлений отмечено не было, показатели функционального состояния печени и почек — в пределах нормы. Критериями эффективности препарата в лечении ОА коленных суставов служили показатели интенсивности воспаления (СРБ), шкалы WOMAC и интенсивности боли по ВАШ.

Динамическое наблюдение проводилось в течение 2 месяцев. Применение препарата Инъектран способствовало существенному улучшению — снижению СРБ, показателей WOMAC и ВАШ.

Индекс WOMAC исследовался в трех категориях: боль, ограничение подвижности и затруднения в выполнении повседневной деятельности. Болевой синдром по индексу WOMAC составлял в начале лечения в среднем 239,33 балла в сумме по 5 вопросам, ограничение подвижности больные оценили в среднем на 106,66 балла в сумме по 2 вопросам, а затруднения в повседневной деятельности в 869,00 в сумме по 17 вопросам. Средний суммарный WOMAC в начале исследования — 1215 баллов.

Суммарно степень выраженности болевого синдрома у всех наблюдавшихся пациентов по шкале ВАШ в начале исследования оценивалась в среднем в 62 мм, а уже через 2 месяца после начала исследования — в 52 мм (уменьшение относительно начального визита — 16,1%).

Динамика показателей индекса WOMAC: через 2 месяца после начала исследования: болевой синдром — в среднем 239,33 балла (положительная динамика — 22,8%), ограничение подвижности — в среднем на 90 баллов в сумме по 2 вопросам (положительная динамика — 15,7%), затруднения в повседневной деятельности в 715,76 в сумме по 17 вопросам (положительная динамика — 17,7%). Итого: средний суммарный WOMAC через 2 месяца — 990,6 балла (положительная динамика — 18,5%).

Динамика СРБ как маркера интенсивности воспаления: 8,62 мг/л в начале лечения, 7,49 мг/л — через 2 месяца (положительная динамика — 13,1%).

На фоне проводимого лечения Инъектраном отмечалась положительная динамика клинического течения ОА. У больных достоверно уменьшился болевой синдром как по ВАШ, так и по индексу WOMAC, значительно увеличилась подвижность активных движений в суставах, уменьшились затруднения в выполнении повседневных функций (табл. 3).

Индекс WOMAC (баллов) и ВАШ (см), С-реактивный белок (мг/л) в 1-й день и через 2 месяца			Таблица 3
	Исходно, среднее значение	Через 2 месяца после исследования	
WOMAC-А. Выраженность боли в коленном суставе, баллов в сумме по 5 вопросам	239,33 ± 134,59	184,83 ± 124,13	
WOMAC-Б. Ограничение подвижности в суставе, баллов в сумме по 2 вопросам	106,66 ± 57,61	90,00 ± 52,91	
WOMAC-В. Затруднения в выполнении повседневной деятельности, баллов в сумме по 17 вопросам	869,00 ± 471,19	715,76 ± 444,45	
WOMAC. Сумма (А + Б + В) баллов	1215	990	
ВАШ (мм)	62 ± 22	52 ± 26	
СРБ (мг/л)	8,62 ± 8,21	7,49 ± 6,44	
Примечание. СРБ — С-реактивный белок.			

Заключение

В результате исследования достоверно выявлена клиническая эффективность симптом-модифицирующего препарата Инъектран у пациентов с ОА, о чем свидетельствовали уменьшение скованности, улучшение функции пораженных суставов, суммарного индекса WOMAC (положительная динамика — 18,5%), ВАШ (уменьшение относительно начального визита — 16,1%), снижение уровня СРБ (положительная динамика — 13,1%), а также отсутствие отрицательного влияния на функцию печени и почек. При изучении эффективности терапии подтверждены высокий показатель безопасности применения препарата и отсутствие побочных явлений.

Инъектран в дозе 200 мг в сутки через день в течение 2 мес достоверно уменьшает болевой синдром. На фоне 2-месячного приема препарата Инъектран у коморбидных пациентов с хронической болью при ОА коленных суставов улучшается двигательная активность и качество жизни в целом, что позволяет рекомендовать Инъектран как достоверно эффективный и безопасный препарат в повседневной клинической практике для лечения в дневном стационаре и амбулаторно-поликлинических условиях.

Литература

1. Osteoarthritis Cartilage. 2015, Apr 9. Pii: S1063–4584 (15)00899–7. DOI: 10.1016/j.joca.2015.03.036.
2. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики Росстат. URL: <http://www.gks.ru/>.
3. Мартынов А. И., Наумов А. В., Вёрткин А. Л., Алексеева Л. И., Дыдыкина П. С. Ведение больных остеоартритом с коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине // Лечащий Врач. 2015. № 4.
4. Балабанова Р. М. Характер боли при остеоартрозе, подходы к лечению // Современная ревматология. 2014. № 2. С. 103–106.
5. Hochberg M. C. Mortality in osteoarthritis // Clin. Exp. Rheumatol. 2008, 26 (5 Suppl 51). P. 120–124.
6. Галушко Е. А., Большакова Т. В., Виноградова И. Б. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты) // Научно-практическая ревматология. 2009. № 1. С. 11–17.
7. Салихов И. Г., Лапшина С. А., Мясоутова Л. И. и др. Остеоартроз и заболевания периферических вен нижних конечностей: особенности сочетанной патологии // Тер. архив. 2010. Т. 82. № 5. С. 58–60.
8. Rosemann Th., Laux G., Szecsenyi J. Osteoarthritis: quality of life, comorbidities, medication and health service utilization assessed in a large sample of primary care patients // J Orthop Surg. 2007; 2: 12.
9. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // Osteoarthritis and Cartilage. 2014, 22, 363–388.
10. Volpi N. Chondroitin sulphate for the treatment of osteoarthritis // Curr Med Chem. 2005; 4 (3): 221–234.
11. Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в медицине в начале 21 века // РМЖ. 2003; 11 (7), 375–378.
12. Fitzgerald G. A., Patrono C. The Coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2 // New Engl J Med. 2001; 345: 433–442.
13. Schneider H. // The Open Rheumatology Journal. 2012, 6, 183–189.
14. Hochberg M. C. // Osteoarthritis and Cartilage. 2010, 18, S28-S31.
15. Raynauld J.-P. et al. // Cartilage. 2013. 4 (3), 219–226.
16. Mazieres B. // Rev. Rhum. Osteoartic. 1992, 59 (7–8), 466–472.

А. С. Сычёва¹

С. В. Царегородцев, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Наумов, доктор медицинских наук, профессор

А. Л. Вёрткин, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

¹ Контактная информация: docsycheva@gmail.com

Исследование эффективности парентерального препарата хондроитина сульфата в терапии рецидивов хронической боли при остеоартрите коленных суставов у коморбидных пациентов/ А. С. Сычёва, С. В.

Царегородцев, А. В. Наумов, А. Л. Вёрткин

Для цитирования: Лечащий врач № 7/2018; Номера страниц в выпуске: 25-30

Теги: коморбидность, суставы, хроническая боль, воспаление