

УДК 616-08-089:616.72-072-002 (616-071.001.5)

КЛІНІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ ОСТЕОАРТРОЗУ КОМБІНАЦІЄЮ ПРЕПАРАТІВ – НІМЕСУЛІД, ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИД, ХОНДРОЇТИНУ СУЛЬФАТ

О.П. Вікторів, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу клінічної фармакології з лабораторією функціональної діагностики Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»

І.В. Лисенко, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, старший науковий співробітник відділу клінічної фармакології з лабораторією функціональної діагностики ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска»

С.Х. Тер-Вартаньян, кандидат медичних наук, завідувач міського ревматологічного центру на базі Олександрівської лікарні м. Києва, головний ревматолог м. Києва

Ф.С. Леонтєва, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділом біохімії Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів» АМН України

Резюме. У роботі представлено результати 3-х місячного порівняльного дослідження ефективності терапії остеоартрозу комбінацією препаратів – німесулід (100,0 мг/добу), глюкозаміна гідрохлорид (1000,0 мг/добу), хондроїтина сульфат (1000,0 мг/добу) і окремими фармакологічними з'єднаннями. Результати свідчать, що призначення комбінації препаратів позитивно впливало як на клінічну динаміку патології, так і на метаболічні процеси в суглобі, на відміну від терапії німесулідом, який, навпаки, сприяв поглибленню метаболічних порушень при тривалому застосуванні.

Ключові слова: остеоартроз, німесулід, глюкозаміна гідрохлорид, хондроїтина сульфат.

Вступ. Останні десятиріччя характеризуються широким розповсюдженням захворювань сполучної тканини, зокрема суглобів. Загальномедична та соціально-економічна значимість проблеми визначається високим рівнем ураження осіб середнього, найбільш працеспроможного віку, що суттєво погіршує якість життя та призводить до значних витрат на охорону здоров'я [1, 2].

Серед ревматичних захворювань провідне місце займає остеоартроз (ОА).

Одними із головних клінічних проявів ОА є деформація суглобів, яка призводить до порушення їх функції та больовий синдром, що досить часто супроводжується ще й запальними явищами в області суглобів, у зв'язку з чим у лікуванні ОА поряд із хондропротекторами, досить часто постає необхідність у призначенні не тільки анальгетиків, а також нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЛЗ).

Довготривале використання НПЗЛЗ у багатьох випадках призводить до розвитку небажаних побічних реакцій (ПР), які впливають на якість життя та вимагають додаткових витрат на лікування.

В експериментальних дослідженнях нами було розроблено комбінацію лікарських засобів (ЛЗ), до складу якої було включено фармакологічні сполуки, що впливають на метаболізм хрящової тканини – глюкозаміну гідрохлорид та хондроїтину сульфат.

З метою купірування больового синдрому та ліквідації запальних явищ при ОА у комбінації використовувався НПЗЛЗ, який не чинить пошкоджуючої дії на хрящ – інгібітор ЦОГ-2 німесулід.

В експериментах *in vivo* на експериментальних щурах та *in vitro* на культурі стромальних фібробластів із епіметафізу великогомілкової кістки людини за визначенням і оцінкою

біологічних маркерів деградації/репарації тканин суглобів встановлено, що комбінації фармакологічних сполук: німесулід, глюкозаміну гідрохлорид, хондроїтину сульфат притаманна висока протизапальна та хондропротекторна активність, а також більш високий рівень безпеки застосування у порівнянні із комбінацією диклофенак натрію, глюкозаміну гідрохлориду, хондроїтину сульфату і монотерапією НПЗЛЗ. Запропонована комбінація дозволяє шляхом потенціювання фармакологічного ефекту на S зменшити добову дозу НПЗЛЗ без втрати активності у комбінації у цілому, що, у свою чергу, сприяє суттєвому зниженню небажаних побічних реакцій зі сторони німесуліду і є важливим для хворих, які страждають захворюваннями шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи та для пацієнтів похилого віку.

Виходячи із того, що результати експериментальних досліджень не завжди однозначно екстраполюються в клінічних умовах, метою даного дослідження було: клінічне обґрунтування ефективності застосування комбінації ЛЗ – німесулід, глюкозаміну гідрохлорид, хондроїтину сульфат.

Матеріали та методи дослідження. У порівняльному клінічному дослідженні ефективності комбінованої терапії ОА препаратами – німесулід, глюкозаміну гідрохлорид, хондроїтину сульфат взяли участь 176 хворих віком від 40 до 78 років, як чоловіки, так і жінки, із первинним ОА II рентгенологічної стадії за класифікацією Kellgren J. та Lawrence J., із ураженням колінних суглобів відповідно до класифікаційних критеріїв ACR, що знаходилися на стаціонарному або амбулаторному лікуванні у міському ревматологічному центрі м. Києва. В окрему групу було виділено 20 хворих на ОА ускладнений синовітом. Групи порівняння були сформовані із хворих на ОА, що отримували терапію німесулідом і хондропротекторами – глюкозаміну гідрохлоридом та хондроїтину сульфатом.

Проведено просте відкрите, неконтрольоване дослідження упродовж 90 діб.

У всіх хворих вивчалися фізикальні дані, проводилось первинне рентгенологічне до-

слідження колінних суглобів для уточнення рентгенологічної стадії ОА та ультразвукове дослідження колінних суглобів.

Для оцінки тяжкості гонартрозу застосовували альгофункціональний індекс M.Lequesne з певною баловою градацією відповідей на поставлені запитання. У залежності від сумарної кількості балів індексу тяжкість ОА визначали таким чином: 1-4 бала – слабка; 5-7 – середня; 8-10 – виражена; 11-13 – значно виражена; > або =14 – різко виражена.

Для оцінки рівня больового синдрому та порушення функції суглобів використовували анкету WOMAC із застосуванням візуальної аналогової шкали (ВАШ).

Ефективність лікування оцінювалася лікарем та пацієнтом за п'ятибальною шкалою: 4 – «значне покращання»; 3 – «покращання»; 2 – «незначне покращання»; 1 – «без змін»; 0 – «погіршення».

Дози ЛЗ розраховувалися у відповідності із проведеними експериментальними дослідженнями, у яких була показана висока ефективність комбінації німесулід:глюкозаміну гідрохлорид:хондроїтину сульфат у співвідношенні 1:10:10, причому зменшення на S добової дози німесуліду у комбінації із хондропротекторами зберігало високу фармакологічну ефективність комбінації у цілому та зводило до мінімуму ПР при тривалому застосуванні. У комбінацію ЛЗ увійшли: німесулід у дозі 100 мг/добу, торгова марка «Німесил», виробник «БЕРЛІН-ХЕМІ АГ» (МЕНАРІНІ ГРУП) D-12489 Berlin, Germany; глюкозаміну гідрохлорид у дозі 1000 мг/добу + хондроїтину сульфат у дозі 1000 мг/добу торгова марка «Артрон комплекс», виробник Юніфарм, Інк. «Unipharm Inc.» New York, NY 10118, USA.

Із досліджуваних у залежності від виду фармакотерапії було сформовано і вивчено наступні групи (табл. 1). Контрольну групу склали 50 практично здорових осіб репрезентативних за віком та статтю (донорів).

За два місяці до включення у дослідження пацієнти не отримували хондропротекторну терапію, останнім не проводились внутрішньосуглобові введення глюкокортикоїдів, гіалуронової кислоти.

Аналіз ефективності комбінації ЛЗ базувалася на визначенні впливу на основні патогенетичні механізми ушкодження синовіальної оболонки, хрящової та кісткової тканин суглобів у процесі терапії ОА.

Таблиця 1

Розподілення хворих залежно від фармакотерапії

Групи хворих	Підгрупи хворих	Фармакотерапія, мг/добу	Кількість хворих
1	1.1 (ОА без синовіту)	Німесулід (100), комплекс глюкозаміну гідрохлорид (1000) + хондроїтину сульфат (1000)	53
	1.2 (ОА із синовітом)	Німесулід (100), комплекс глюкозаміну гідрохлорид (1000) + хондроїтину сульфат (1000)	20
2	-	Німесулід (100)	51
3	-	Комплекс глюкозаміну гідрохлорид (1000) + хондроїтину сульфат (1000)	52

Матеріалом для лабораторних досліджень були – венозна кров, яку забирали вранці натщесерце та сеча.

Для дослідження метаболізму хрящової тканини тестували вміст у крові агрекану, вільного оксипроліну (ВОП), білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП), хондроїтинсульфатів (ХС), активність лужної (ЛФ) та кислій фосфатаз (КФ), кісткового ізоферменту ЛФ, а також методом газової хроматографії на хроматографі HP 6890 виробництва фірми «Hewlett-Packard» із пламенево-іонізуючим детектором вивчали концентрацію 5, 8, 11, 14 – Eicosatetraenoic 20:4 (5, 8, 11, 14) або арахідонової кислоти відповідно до ДСТУ ISO 5509 – 2002; у сечі – екскрецію уронових кислот та оксипроліну [4].

Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали за допомогою стандартних статистичних комп'ютерних програм для медико-біологічних досліджень [5].

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз клінічної ефективності комбінованого лікування проводили за визначенням динаміки змін локомоторного апарату та функціональних тестів, що характеризують ступінь

порушення активності суглобів при рухах, інтенсивність больового і запального компонентів, вираженість суглобового синдрому упродовж усього періоду спостереження.

Отримані результати дослідження свідчать, що при призначенні комбінації ЛЗ зменшувався больовий синдром, покращувалася функція суглобів у більшості досліджуваних із 1 групи, причому як у підгрупі 1.1, так і у підгрупі 1.2. Покращення самопочуття, функцій суглобів та знеболюючий ефект відмічалися при призначенні комбінації ЛЗ у 1 групі – із 2-3 тижня, при монотерапії німесулідом – із 2-3 тижня, а при лікуванні хондропротекторами – із 8-9 тижня.

Порівнюючи досліджувані показники 1-ї, 2-ї та 3-ї груп, необхідно відзначити поступове упродовж 1-3 місяців зменшення функціонального індексу M.Lequesne і збільшення об'єму рухів у суглобах у хворих, що отримували терапію комбінацією німесуліду із хондропротекторами як у підгрупі хворих на ОА без синовіту, так і у підгрупі хворих на ОА ускладнений синовітом (рис. 1). У той же час, у 2-й групі зменшення ступеню тяжкості гонартрозу

спостерігалось у більшій кількості хворих на ОА упродовж 1 місяця лікування, не суттєво змінюючись у подальшому до кінця дослідження. У 3-й групі, навпаки, покращення показників виявлялось тільки із 8-9 тижня. Причому як у

2-й, так і у 3-й групах середні ступені тяжкості зберігалися під кінець дослідження у достатньо великій кількості хворих – відповідно у 45,1% та 59,6%, що в абсолютній кількості дорівнює відповідно 23 і 31 хворому.

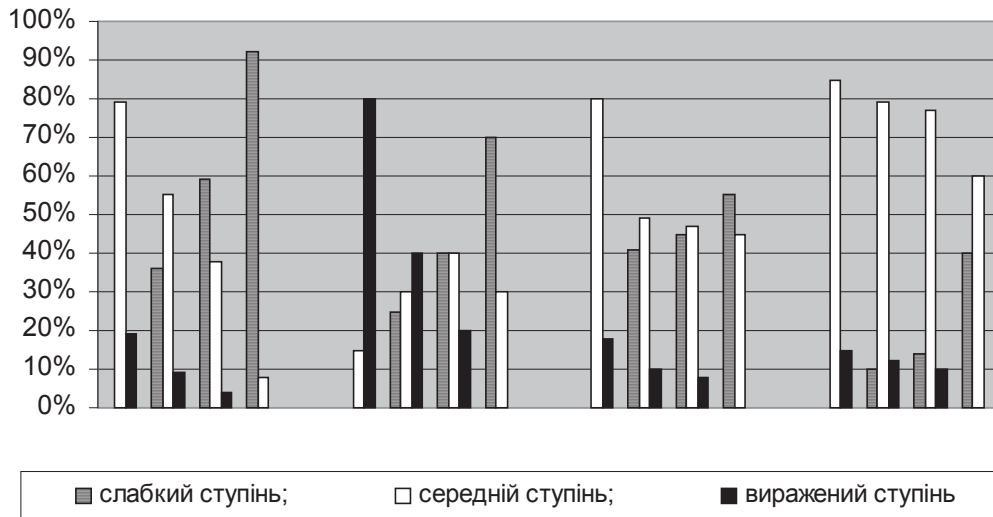


Рис.1. Оцінка тяжкості гонартрозу за функціональним індексом M. Lequesne у процесі лікування хворих на остеоартроз (на початку дослідження, після введення упродовж 1, 2 та 3 місяців), %

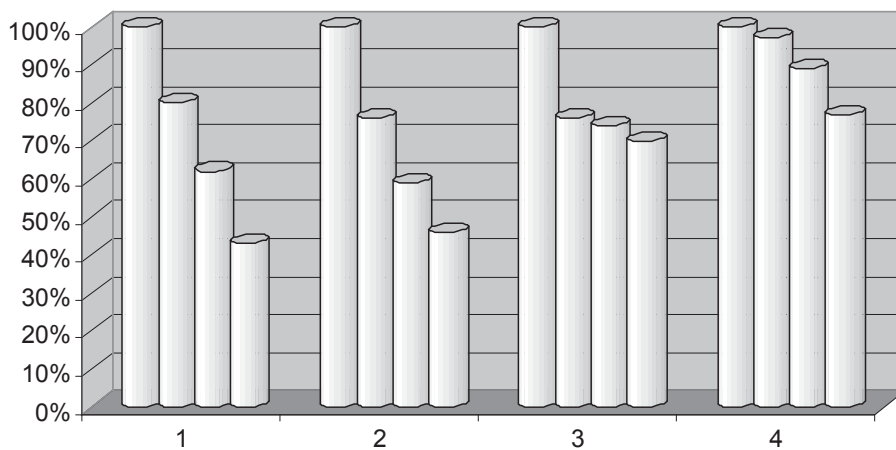


Рис.2. Оцінка загального стану здоров'я по шкалі ВАШ хворих на ОА у процесі лікування (на початку дослідження, після введення упродовж 1, 2 та 3 місяців), %

Оцінка загального стану здоров'я по шкалі ВАШ хворих на ОА без синовіту представлена на рис.2. За оцінкою по шкалі ВАШ у процесі лікування комбінацією ЛЗ у хворих як на ОА без синовіту, так і на ОА ускладнений синовітом спостерігалось достовірне поступове покращення стану хворих упродовж кожного

місяця дослідження. У хворих 2-ї групи достовірно покращення загального стану мало місце через 1 місяць лікування, не суттєво змінюючись у подальшому до кінця дослідження, а у 3-й групі – тільки із 2 місяця лікування. Причому як у 2-й, так і у 3-й групах під кінець дослідження покращення стану діагностувалось у меншій

кількості хворих у порівнянні із 1-ю групою відповідно на 27,0% та на 23,0%.

При аналізі показників больового синдрому і функціонального стану за WOMAC (рис. 3), лікування досліджуваною комбінацією ЛЗ було більш ефективним упродовж усього терміну

дослідження як у підгрупі хворих на ОА із синовітом, так і у підгрупі хворих на ОА ускладнений синовітом у порівнянні із введенням німесулідів та хондропротекторів. Найбільша ефективність у 2-й групі припадала на 1 місяць лікування, у той час, як у 3-й групі навпаки – на кінець дослідження.

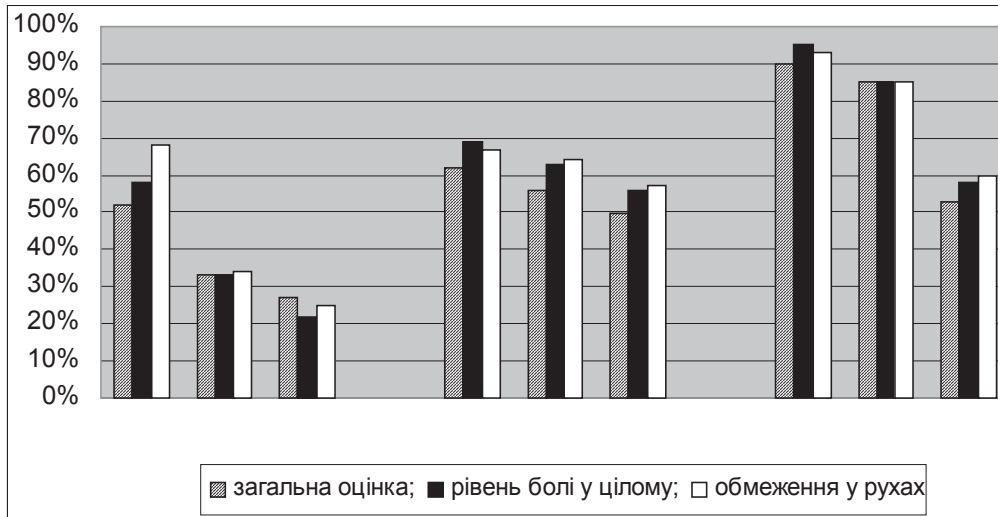


Рис. 3. Деякі показники больового синдрому та функціонального стану хворих на остеоартроз за WOMAC у процесі лікування (на початку дослідження – 100%, після введення упродовж 1, 2 та 3 місяців), %

Загальна оцінка ефективності лікування хворих на ОА представлена на рис.4. У 1-й та 2-й групах було виявлено позитивні зміни вже після першого місяця лікування. Найбільший позитивний ефект від проведеного лікування («значне покращення»+«покращення») через 1 місяць спостерігався у 1-й та 2-й досліджуваних групах і становив відповідно 69,8% та 47,0%, у 3-й групі – лише 7,7%; «без змін» – відповідно – 17,0%, 45,1% та 76,9%. У жодного пацієнта у процесі лікування як 1-ї, так і 3-ї груп така градація ефективності лікування, як «погіршення» не спостерігалася. Через 2 місяці введення німесулідів у одного пацієнта було виявлено тимчасовий період загострення протягом 1-2 тижнів, що характеризувався збільшенням больового та суглобового індексів, але з наступним покращанням обох показників через 2-3 тижня лікування.

Таким чином, у досліджувані періоди ефективність лікування у обох підгрупах 1-ї групи була більшою, ніж у 2-й та 3-й групах, із посту-

повим збільшенням від 1 до 3 місяця дослідження. У 2-й групі ефективність терапії значимо збільшувалась тільки на протязі 1 місяця дослідження, а у 3-й групі – тільки під кінець лікування. Упродовж усього терміну спостереження оцінки ефективності лікування лікаря і досліджуваного істотно не відрізнялися.

Підсумовуючи зауважимо, що аналіз ефективності лікування хворих на ОА, як за наявності гострого запального процесу, так і без синовіту показав, що введення комбінації ЛЗ позитивно впливало на клінічну динаміку патології на відміну від введення німесулідів і хондропротекторів. На тлі комбінованої терапії у більшому проценті випадків було відмічено зменшення больових відчуттів та покращення функціональної спроможності суглобів. Проспективне спостереження за хворими 1-ї групи показало, що кількість загострень на рік у них становила 10,7%, кількість рецидивів синовіту 9,5%.

Одними із найбільш інформативних маркерів ОА, виходячи з патогенезу захворювання,

можна вважати кількісні та якісні зміни протеогліканів, що представлені, головним чином, агреканами та фрагменти колагену II типу, які можна вважати індикаторами процесу деградації суглобового хрящу. Серед

глікозаміногліканів центральне місце посідають хондроїтинсульфати (ХС), збільшення рівня яких у сироватці крові є одним із найбільш ранніх діагностичних ознак деструкції хрящової тканини.

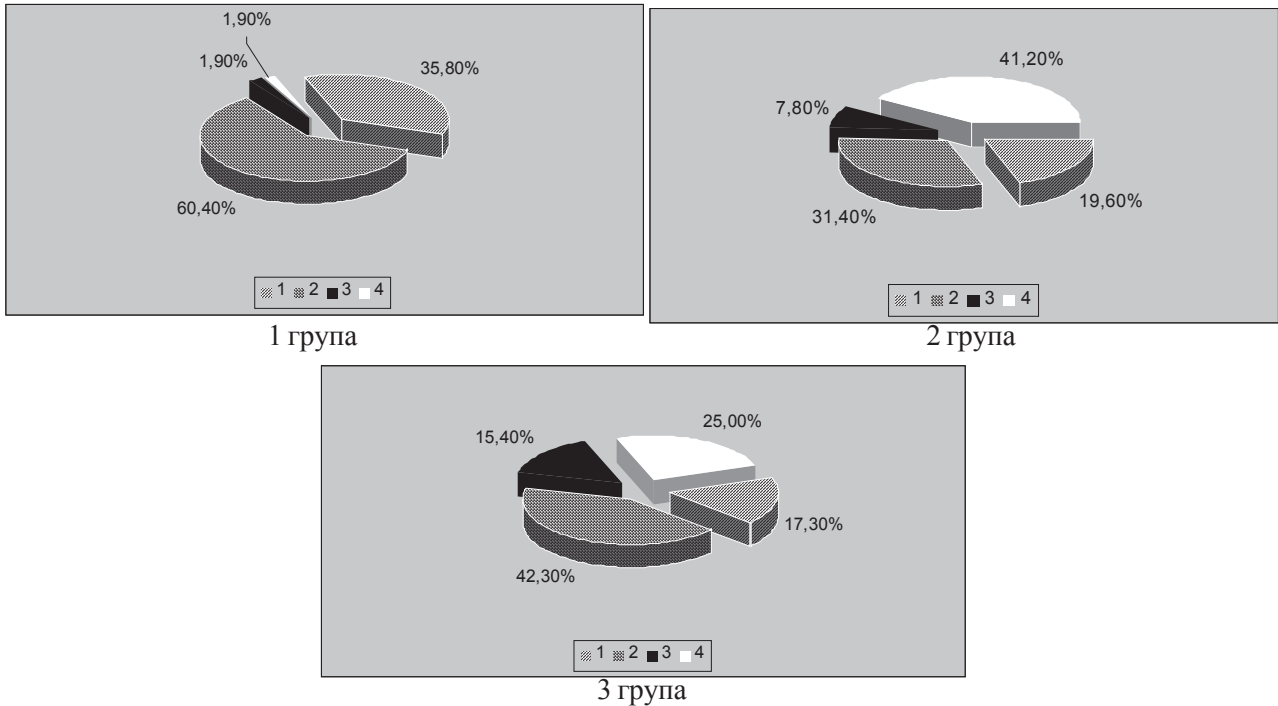


Рис.4. Загальна оцінка ефективності лікування хворих на остеоартроз під кінець дослідження, %
1 – «значне покращення»; 2 – «незначне покращення»; 3 – «покращення»; 4 – «без змін».

У хворих на ОА до початку лікування були розбалансовані процеси синтезу/ресинтезу хрящової тканини, а саме процеси катаболізму переважали інтенсивність процесів синтезу колагену та протеогліканів, що відбувалося за

суттєвого підвищення у крові арахідонової кислоти і росту фосфоліпазної А₂ активності та, як наслідок, відповідного погіршення функціонального стану кліткових мембран хрящової, кісткової тканин (рис.5).

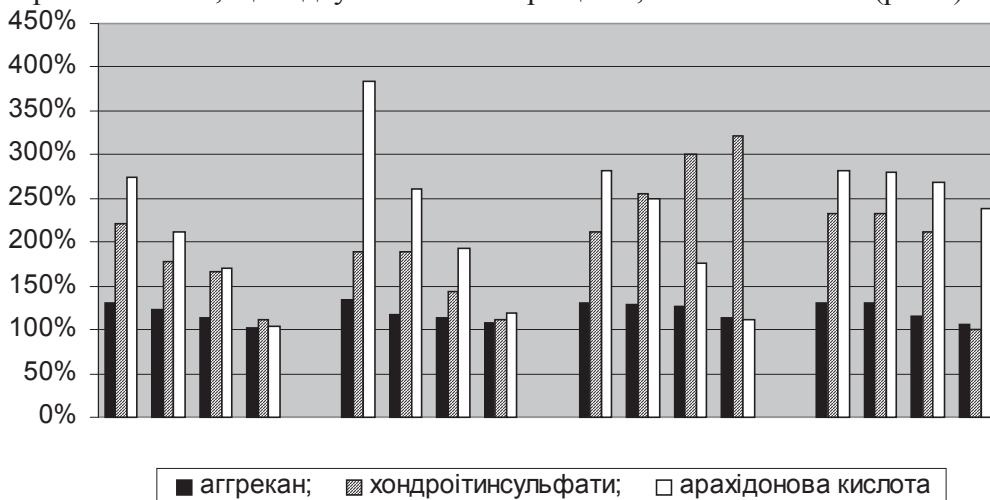


Рис. 5. Деякі маркерні показники метаболізму хрящової тканини у крові хворих на остеоартроз у процесі лікування (на початку дослідження, після введення упродовж 1, 2 та 3 місяців), %

У процесі дослідження у крові хворих із 1-ї та 3-ї груп концентрація ХС у порівнянні із вихідними даними поступово зменшувалась, перевищуючи контроль через 1 місяць відповідно на 77,8% ($p < 0,001$) і на 133,3% ($p < 0,001$), через 2 місяці – відповідно на 66,7% ($p < 0,001$) та на 111,1% ($p < 0,001$) і під кінець лікування статистично достовірно вже не відрізнялася від контролю, зменшуючись при цьому по відношенню до показника на початку лікування відповідно на 50,0% ($p < 0,001$) та 57,1% ($p < 0,001$). Коефіцієнт білковозв'язаний/вільний оксипролін у процесі дослідження у 1-й, 3-й групах зростав і був статистично достовірно меншим за контрольні показники через 1 місяць – відповідно на 43,9% та на 53,7%, через 2 місяці – на 26,3% і на 48,2%, а на кінець лікування статистично достовірно не

відрізнявся від контролю та був більшим за показник на початку лікування на 109,8% та на 62,9% (рис. 6). У 2-й групі хворих після введення німесулід, рівень агрекану та ХС упродовж усього терміну дослідження залишалися достовірно більшими за контрольні значення через 1 місяць – на 27,6% і на 155,6%, через 2 місяці – на 26,0% та на 200,0%, під кінець лікування – на 13,6% і на 222,2%. При цьому концентрація арахідонової кислоти у крові хворих 2-ї групи упродовж дослідження поступово наближалася до показників контролю, зменшуючись через 1 місяць на 149,8%, через 2 місяці на 76,3% і під кінець лікування знаходилася у межах контрольних значень, будучи достовірно меншою у порівнянні із показниками на початку дослідження на 60,2%.

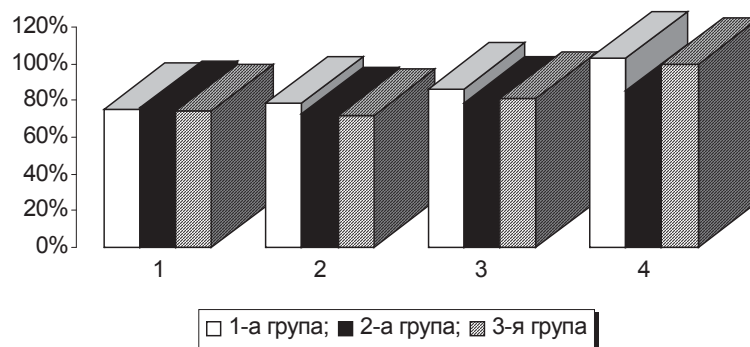


Рис. 6. Коефіцієнт білковозв'язаний/вільний оксипролін у крові хворих на остеоартроз у процесі лікування (на початку дослідження, після введення впродовж 1, 2 та 3 місяців), %

Серед фосфатаз найбільше клініко-діагностичне значення при ОА має визначення фосфомоноестерази I, або лужної фосфатази (ЛФ) (КФ.3.1.3.1) із оптимумом рН 8,6-10,1, а також фосфомоноестерази II, або кислій фосфатази (КФ) (КФ.3.1.3.2) із оптимумом рН 5,0-5,5. Активність ЛФ у крові хворих 1-ї та 3-ї груп упродовж усього терміну дослідження спостерігалася у інтервалі контрольних значень (рис. 7). У крові 2-ї групи хворих активність ЛФ на початку дослідження статистично

достовірно не відрізнялася від контролю, у той же час, під кінець дослідження виходила за межі контрольних даних та перевищувала контроль на 43,0% ($p < 0,001$). Підвищення активності ЛФ у крові хворих на ОА зобов'язано, головним чином, кістковому ізоферменту (I ізоферменту ЛФ) і пов'язано із функцією остеобластів. Визначення кісткового ізоферменту на тлі підвищеної активності ЛФ має велике діагностичне значення для вивчення стану кісткової тканини.

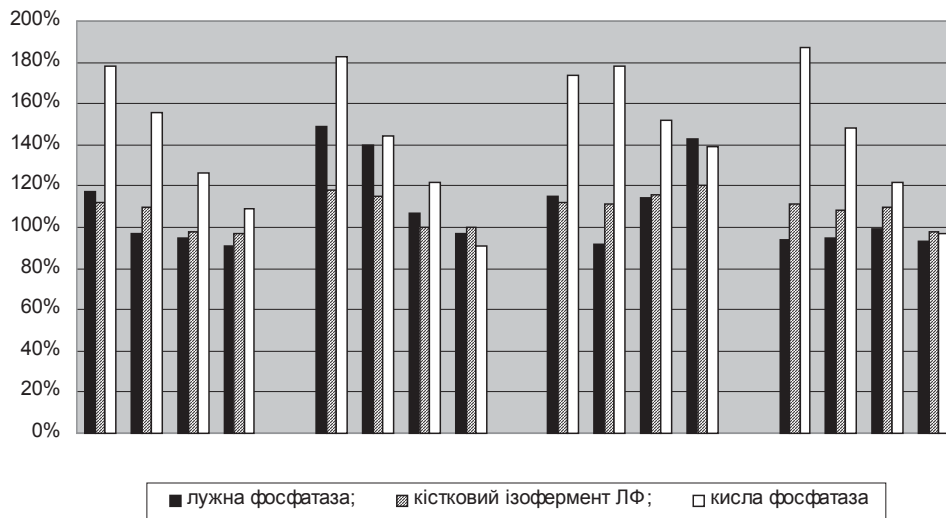


Рис. 7. Активність кислої та лужної фосфатаз, кісткового ізоферменту лужної фосфатази у крові хворих на остеоартроз у процесі лікування (на початку дослідження, після введення упродовж 1, 2 та 3 місяців), %

З метою більш детального вивчення метаболічних процесів у хрящовій тканині, ми дослідили у процесі лікування екскрецію оксипроліну – маркерного показника обміну колагену та уонових кислот – маркерного показника обміну глікозаміногліканів (рис.8). У процесі дослідження у хворих 1-ї та 3-ї груп екскреція ОП поступово зменшувалася, достовірно перевищуючи контроль через 1 місяць відповідно на 86,9% і на 110,6%, через 2 місяці – відповідно на 54,7% та на 102,2%, а під кінець лікування повертаючись до меж контрольних показників. Аналогічно упродовж усього терміну спостереження змінювалася у 1-й, 3-й групах хворих на ОА без синовіту і

екскреція уонових кислот – достовірно перевищуючи контроль через 1 місяць відповідно на 56,8% і на 123,8%, через 2 місяці – на 35,3% та на 95,3%, а під кінець лікування – на 21,3% і на 22,3%, паралельно зменшуючись у порівнянні із початком лікування на 53,4% та на 52,5%. На відміну від 1-ї та 3-ї груп, у 2-й групі хворих після введення німесулід, екскреція як ОП, так і уонових кислот була більшою за контроль упродовж усього терміну дослідження відповідно на 122,6% ($p<0,001$) і на 173,5% ($p<0,001$) через 1 місяць, на 100,7% ($p<0,001$) та на 148,3% ($p<0,001$) через 2 місяці, на 76,1% ($p<0,001$) і на 144,5% ($p<0,001$) через 3 місяці лікування.

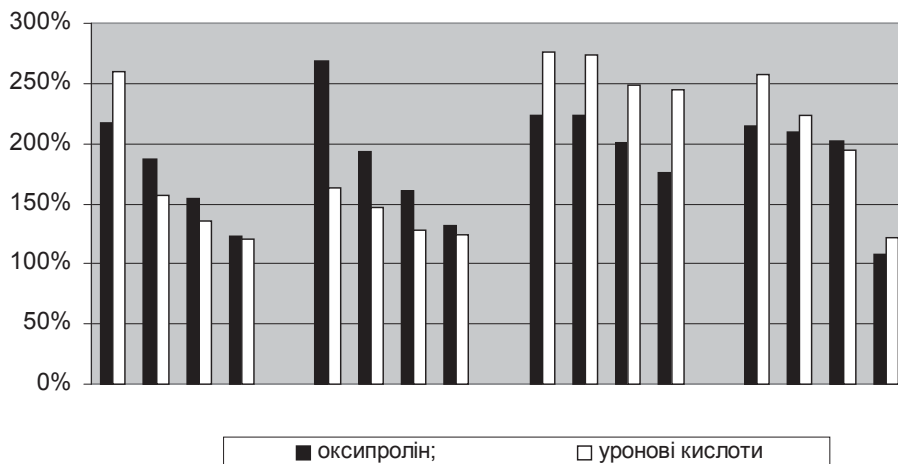


Рис. 8. Екскреція оксипроліну та уонових кислот хворих на остеоартроз у процесі лікування (на початку дослідження, після введення упродовж 1, 2 та 3 місяців), %

Таким чином, досліджувана комбінація ЛЗ за рахунок істотної хондропротекторної активності позитивно впливала на метаболічні процеси у суглобі і вже за три місяці введення сприяла нормалізації (або наближенню до контрольних значень) маркерних показників синтезу/ресинтезу хрящової тканини, на відміну від введення німесулід, що, навпаки, призводив до поглиблення метаболічних розладів при тривалому застосуванні.

Висновки

1. Аналіз ефективності лікування хворих на ОА та на ОА ускладнений синовітом свідчить, що призначення комбінації препаратів – німесулід, глюкозаміну гідрохлорид, хондроїтину сульфат (1,0:10,0:10,0) – найбільш позитивно впливало на клінічну динаміку патології на відміну від терапії німесулідом і хондропротекторами – глюкозаміну гідрохлоридом та хондроїтину сульфатом. На тлі комбінованої терапії у більшості випадків було відмічено зменшення інтенсивності больового синдрому та покращення функціональної спроможності суглобів.

2. Нормалізація (або наближення до норми) у хворих на ОА як ускладнений

синовітом, так і без синовіту у процесі комбінованого лікування вивчених нами маркерних показників, які віддзеркалюють активність та прогресування патологічного процесу, свідчить про ефективність досліджуваної комбінованої фармакотерапії на відміну від терапії німесулідом і хондропротекторами.

3. Призначення комбінованого лікування ОА – німесулід, глюкозаміну гідрохлорид, хондроїтину сульфат дозволяє на S зменшити дозу НПЗЛЗ без втрати основних фармакологічних властивостей, а це, у свою чергу, зменшує ризик виникнення ПР, що особливо важливо для хворих, із супровідними захворюваннями шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, а також для пацієнтів похилого віку.

4. Проспективне спостереження за хворими, що були проліковані комбінацією ЛЗ – німесулід, глюкозаміну гідрохлорид, хондроїтину сульфат показало істотне зменшення проявів суглобового синдрому та рецидивів синовіту, уповільнення прогресування процесу і деструктивних метаболічних змін хрящової тканини.

Література

1. Артеменко Н.А., Чвамания М.А. (2005) Особенности прогрессирования и лечения остеоартроза. – Русский мед. журнал, 2005, Т.13 (7). – С.403-407.
2. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз. Практ. руководство. –К.: МОРИОН, 2003.- 448 с.
3. Коваленко В.М., Шуба Н.М. (ред.) Номенклатура, класифікація, критерії діагностики

та програми лікування ревматичних хвороб. – К., 2004. – 156 с.

4. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. ЭЛИСТА, Москва, 2001. – 216 с.

5. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

Науковий рецензент кандидат медичних наук, доцент Красюк О.А.