

# Сравнение постоянного и интермиттирующего лечения больных остеоартрозом коленных суставов комбинированным препаратом «Терафлекс»

Л.И. Алексеева, Н.Г. Кашеварова, Е.П. Шаранова, Е.М. Зайцева, М.В. Северинова  
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

## Резюме

**Цель.** Сравнить эффективность, безопасность, длительность последствий постоянного и интермиттирующего приема препарата «Терафлекс» у пациентов с остеоартрозом (ОА) коленных суставов.

**Материал и методы.** 100 амбулаторных больных (по 50 чел. в каждой группе), преимущественно женщин (99 чел.) с ОА коленных суставов II-III стадии по Kellgren-Lawrence, удовлетворяющих критериям ACR, в возрасте 45-73 лет (ср. возраст –  $57,8 \pm 7,39$  лет), с болью при ходьбе 40 мм и более по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), регулярно принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в течение 30 дней за последние 3 мес. Длительность наблюдения – 12 мес. (9 мес. – лечение и 3 мес. – наблюдение для оценки последствий приема препарата в обеих группах). 1 группа – основная, находилась на постоянном приеме терафлекса в течение 9 мес., 2 – группа сравнения, получала терафлекс в течение 3-х мес., затем – 3-х мес. перерыв; последующие 3 мес. – возобновление терапии терафлексом. Сопутствующий препарат после периода отмычки – ибупрофен (по 400 мг 3 раза в сутки с возможностью последующего снижения дозы).

Оценка эффективности лечения проводилась по следующим критериям: индекс WOMAC (оценка боли, скованности и функциональной недостаточности), определение скорости ходьбы (15 м), оценка эффекта от проводимой терапии врачом и пациентом (улучшение, отсутствие эффекта, ухудшение), оценка врачом и самим пациентом своего состояния в целом (очень хорошее, хорошее, удовлетворительное, плохое, очень плохое), суточная потребность в пероральных НПВП, данные УЗИ коленных суставов.

**Результаты.** Анальгетический эффект в обеих группах больных отмечен уже через 1 мес. терапии. К 3-ему мес. лечения достоверно улучшились не только показатели боли, но и скованности, функционального состояния суставов, суммарного индекса WOMAC и скорости ходьбы в обеих группах. Такая динамика сохранялась до конца лечения у больных при постоянном и интермиттирующем приеме терафлекса. Однако у больных 2-ой группы к 6 мес. наблюдения (т.е. перед началом второго курса лечения) отмечалось небольшое нарастание боли в пораженном суставе и суммарного индекса WOMAC, достигшее достоверного отличия по сравнению с пациентами 1-ой группы. К концу лечения и через 3 мес. после окончания терапии эти показатели между группами больных не различались. Кроме того, 34% больных обеих групп к концу лечения полностью отказались от приема ибупрофена, что также свидетельствует об одинаковой эффективности двух схем лечения.

Нежелательные явления (НЯ) наблюдались только у 2-х больных: у 1, принимавшей терафлекс постоянно – боли в эпигастрии, прошедшие после отмены препарата, еще 1 больная из группы сравнения выбыла из исследования в связи с развитием зудящей папулезной сыпи) через 1,5 мес. от начала терапии.

**Заключение.** Интермиттирующая терапия терафлексом (лечение – 3 мес., 3 мес. – перерыв) обладает равной эффективностью при сравнении с постоянным приемом препарата по влиянию на болевой синдром, функцию суставов, снижению дозы НПВП и длительности последствий.

**Ключевые слова:** терафлекс, остеоартроз, коленный сустав

В настоящее время остеоартроз (ОА) рассматривают как одно из наиболее распространенных хронических заболеваний суставов, основными клиническими проявлениями которого являются боль и деформация суставов, что является одной из основных причин снижения качества жизни больных [1].

Наиболее часто для лечения ОА назначают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), что является симптоматической терапией, в первую очередь направленной на купирование болевого синдрома и подавление признаков воспаления. Однако современные принципы комплексной терапии этого заболевания заключаются не только в ликвидации боли, но и в замедлении темпов прогрессирования и стабилизации структурных изменений в гиалиновом хряще, что можно добиться применением медленно действующих структурно-модифицирующих препаратов. К ним относятся естественные компоненты хряща: хондроитин сульфат (ХС) и глюкозамин (Г), применяемые в виде пероральных форм [2]. Их использование при ОА является патогенетически обоснованным, эффективным и достаточно безопасным методом фармакотерапии.

ХС и Г – сульфатированные глюкозаминогликаны, которые находятся в экстрацеллюлярном матриксе суставного хряща. Механизм их действия до конца не выяснен, тем не менее получены доказательства того, что ХС и Г стимулируют синтез гиалуроновой кислоты и протеогликанов и ингибируют действие протеолитических ферментов, тем самым усиливая анаболические и подавляя катаболические процессы в хряще [3, 4]. Эффективность этих препаратов у больных ОА продемонстрирована во многих клинических исследованиях. Отмечена их способность достоверно уменьшать боль, улучшать функции сустава при очень хорошей переносимости. На фоне приема этих препаратов снижается доза НПВП, а их анальгетический эффект сохраняется в течение 2-3х месяцев после прекращения лечения [5,6,7]. Кроме того, их длительное применение может приводить к замедлению рентгенологического прогрессирования ОА [8,9].

В последнее время все большее место занимают комбинированные препараты, состоящие из ХС и глюкозамин сульфата, или гидрохлорида (ГГ). Предполагают, что их комбинация может оказывать более быстрый и выраженный эффект по сравнению с монотерапией, что подтверждено экспериментальными исследованиями на животных моделях. В клинической практике (исследование GAIT) была изучена эффективность ХС, ГГ и их комбинации по сравнению с плацебо и целекоксибом у 1583 больных с ОА коленных суставов. Результаты исследования показали, что достоверное уменьшение болевого синдрома было отмечено через 6 месяцев только на прием комбинации ХС с ГГ по сравнению с группой плацебо. Монотерапия ХС,

ГГ не превышала эффективность плацебо [10].

Препарат «Терафлекс» представляет собой комбинацию хондроитин сульфата (400 мг) и глюкозамин гидрохлорида (500 мг) в одной капсуле. Результаты клинических исследований позволяют говорить о достаточно хорошей переносимости препарата и наличии отчетливого симптом-модифицирующего эффекта, что проявляется уменьшением боли, улучшением функционального состояния суставов, а также снижением суточной потребности в НПВП [11, 12].

Цель исследования: сравнить эффективность, безопасность, длительность последствий постоянного и прерывистого приема препарата «Терафлекс» у пациентов с ОА коленных суставов.

### *Материал и методы*

В исследовании участвовали 100 амбулаторных больных (по 50 чел. в каждой группе), преимущественно женщин (99 чел.), с ОА коленных суставов II-III стадии по Kellgren-Lawrence, удовлетворяющих критериям ACR, в возрасте 45-73 лет (ср. возраст –  $57,8 \pm 7,39$  лет), с болью в суставе при ходьбе  $\geq 40$  мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), регулярно принимающих НПВП в течение 30 дней за последние 3 мес., подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Основная группа (1 группа) находилась на постоянном приеме терафлекса в течение 9 мес., 2 – группа сравнения – получала терафлекс в течение 3-х мес., затем – 3-х мес. перерыв и последующие 3 мес. – возобновление терапии терафлексом. Длительность наблюдения – 12 мес. (9 мес. – лечение и 3 мес. – наблюдение для оценки последствий препаратов в обеих группах). В качестве сопутствующей терапии всем больным после периода отмывки назначался ибупрофен (по 400 мг 3 раза в сутки с возможностью последующего снижения дозы).

Больные в группах до начала терапии были сопоставимы по возрасту, давности болезни, индексу массы тела (ИМТ)  $\text{кг}/\text{м}^2$  и боли по ВАШ (табл. 1). Из 100 пациентов, включенных в исследование, полный курс лечения и 3-х месячного наблюдения завершили 96 чел. (96,0%). 2 пациентки выбыли из основной группы: одна – через 3 мес. терапии из-за нарушения протокола, вторая через 4 мес. лечения в связи с появлением боли в эпигастрии. Во второй группе выбыло также 2 пациентки: одна через 3 мес. терапии в связи с нарушением протокола, вторая через 1,5 мес. от начала терапии в связи с появлением зудящей папулезной сыпи.

Большинство больных имели различные сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия – у 34 (68 %) чел. в 1 группе и у 23 (46 %) чел. во 2 группе, ишемическую болезнь сердца – 7 (14 %) и 5 (10 %) пациентов, варикозное расширение вен по 7 (14 %) чел., заболевания щитовидной железы (узловой зоб) – 4 (8 %) и 8 (16 %) пациентов, болезни ЖКТ – 7 (14 %) и 6 (12 %) чел., болезни мочеполовой систе-

Таблица 1  
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ ТЕРАФЛЕКСОМ

	Группа 1 (n = 50)	Группа 2 (n = 50)	p
Пол	Ж-49, М-1	Ж-50	
Возраст (годы)	58,0 ± 7,1	57,7 ± 7,69	p > 0,05
Длительность болезни (годы)	8,92 ± 7,65	7,06 ± 5,65	p > 0,05
Средний вес (кг)	83,8 ± 13,9	79,0 ± 14,1	p > 0,05
Средний рост (см)	163,5 ± 5,9	161,7 ± 6,83	p > 0,05
Средний ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	31,3 ± 4,86	32,7 ± 14,0	p > 0,05
Боль по ВАШ (мм)	49,7 ± 6,51	50,8 ± 7,23	p > 0,05
Стадия ОА:			
II	44	47	p > 0,05
III	6	3	

мы – 7 (14 %) и 6 (12 %) пациентов соответственно. Частота сопутствующей патологии была примерно одинаковой в обеих группах больных.

Оценка эффективности лечения проводилась по общепринятым критериям: индекс WOMAC (оценка боли в суставе, скованности и функциональной недостаточности), определение скорости ходьбы (15 м), оценка эффекта от проводимой терапии врачом и пациентом (улучшение, отсутствие эффекта, ухудшение), оценка врачом и самим пациентом своего состояния в целом (очень хорошее, хорошее, удовлетворительное, плохое, очень плохое), суточная потребность в пероральных НПВП, данные УЗИ коленных суставов в динамике.

Эти параметры анализировались до начала лечения (Визит 1), через 1 мес. терапии (Визит 2), через 3 мес. после начала терапии (Визит 3), через 6 мес. после начала терапии (Визит 4), через 9 мес. после начала терапии (Визит 5) и через 3 мес. после окончания лечения (Визит 6). УЗИ коленных суставов проводилось в начале и в конце лечебного периода. Нежелательные явления (НЯ) (местные и общие) и оценка эффективности терапии регистрировались на каждом визите.

Статистический анализ проведен с использованием общепринятых статистических методик.

### Результаты и обсуждение

При анализе результатов уже через 1 месяц терапии отмечен обезболивающий эффект препарата в обеих группах больных (табл. 2). К 3-ему месяцу лечения наблюдалось достоверное уменьшение не только показателей боли, но и скованности, улучшение функционального состояния суставов, суммарного индекса WOMAC и увеличение скорости ходьбы в обеих группах. Необходимо отметить, что у пациентов 1 группы в конце первого месяца лечения наблюдалось быстрое влияние препарата на показатели скованности, функционального состояния суставов, суммарного индекса WOMAC. В нашем предыдущем исследовании мы не отмечали такого быстрого развития эффекта, что требует, по-видимому, дальнейшего анализа в плане рассмотрения возможного влияния степени тяжести и стадии заболевания, наличия или отсутствия избыточного веса у больных ОА и т.д.

Достоверное улучшение по всем оцениваемым

Таблица 2  
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГОНАРТРОЗОМ ПРИ ПОСТОЯННОМ И ИНТЕРМИТИРУЮЩЕМ ПРИЕМЕ ТЕРАФЛЕКСА (Т1 – ПОСТОЯННЫЙ ПРИЕМ И Т2 – ИНТЕРМИТИРУЮЩИЙ ПРИЕМ)

Параметры	V1		V2		V3	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2
Оценка боли (мм)	227,6±50,27	230,9±61,47	186,8±56,68*	199,7±64,7*	143,0±62,81*	147,44±75,78*
Оценка скованности (мм)	93,2±39,7	99,1±34,37	76,8±33,6*,**	90,9±35,43	62,26±32,07*	67,38±39,9*
Оценка ФН (мм)	826,66±222,2	845,2±233,5	717,58±225,95*	768,9±215,6	579,8±253,3*	609,3±271,1*
Суммарный WOMAC (мм)	1146,3±288,5	1175,1±303,2	981,76±294,95*	1063,7±290,49	786,0±330,2*	824,38±369,0*
Скорость ходьбы (сек)	12,89±1,99	13,1±2,0	12,3±1,78	12,5±1,71	11,64±1,79*	11,9±1,78*
Параметры	V4		V5		V6	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2
Оценка боли (мм)	116,8±62,5*,**	151,1±84,2*	99,97±66,8*	120,5±88,17*	88,8±69,0*	112,9±87,8*
Оценка скованности (мм)	47,3±35,0*,**	65,56±41,4*	39,9±34,8*	49,25±43,0*	33,3±34,9*	45,5±45,3*
Оценка ФН (мм)	510±269,9*	616,25±289,7*	454,71±270,4*	520,6±317,1*	406,7±291,9*	482,9±320,6*
Суммарный WOMAC (мм)	674,2±354,5*,**	829,8±403,1*	594,7±357,0*	690,8±436,6*	524,58±389,79*	641,4±442,9*
Скорость ходьбы (сек)	11,1±1,79*	11,66±1,74*	10,7±1,72*	10,9±1,80*	10,4 ± 2,4*	10,6±1,84*

\* достоверность показателей p < 0,05 внутри каждой групп по сравнению с началом лечения,

\*\* достоверность p < 0,05 между группами.

v – визит

Таблица 3  
ДИНАМИКА ПОТРЕБНОСТИ В ПРИЕМЕ  
ИБУПРОФЕНА

	Визит 2		Визит 3		Визит 4		Визит 5		Визит 6	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
<b>Группа 1</b>										
Кол-во б-ых на ибупрофене	50	100	49	98	39	78	30	60	20	40
Изменение дозы										
Уменьшение в 1,5-2 раза	35	70	40	82	23	59	13	45	8	40
Отмена	1	2	9	18	9	23	10	34	5	25
<b>Группа 2</b>										
Кол-во б-ых на ибупрофене	50	100	50	100	42	84	41	82	27	54
Изменение дозы										
Уменьшение в 1,5-2 раза	30	60	38	76	24	57	19	46	7	26
Отмена	0	0	6	12	3	7,1	14	34	3	11

показателям у больных на постоянном и интермиттирующем приеме терафлекса сохранялось до конца лечения. Однако у больных на интермиттирующем приеме препарата перед началом второго курса лечения отмечалось небольшое нарастание болевого синдрома и суммарного индекса WOMAC, достигшее достоверного отличия по сравнению с пациентами, получавшими терафлекс постоянно. Вместе с тем анализ этих показателей в конце лечения и через 3 месяца после окончания терапии не выявил различий между группами больных, свидетельствуя о том, что терафлекс, применяемый как постоянно, так и по интермиттирующей схеме, обладает одинаковой эффективностью. На основании этих результатов для лечения гонартроза можно рекомендовать прерывистый курс назначения терафлекса, но, по-видимому, после первых 3-х месяцев приема препарата, чтобы не потерять достигнутый уровень эффекта, перерыв в лечении следует сократить до 2-х месяцев, а после второго и, возможно, последующих курсов терапии он может составлять 3 месяца.

Динамика изменений дозы ибупрофена на фоне

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Современные направления в фармакотерапии остеоартроза. *Consilium Medicus*, 2001, 3 (9), 408–415.
2. Алексеева Л.И. Современные представления о диагностике и лечении остеоартроза. *РМЖ*, 2000, 8, 9, 377–382.
3. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Мендель О.И. Результаты применения препарата Артра при гонартрозе. *Научно-практич. ревматол.*, 2004, 2, 45–47.
4. Алексеева Л.И. Перспективы хондропротективной терапии остеоартроза. *Научно-практич. ревматол.*, 2003, 4, 83–86.
5. Towheed T.E., Anastassiades T.P., Shea B. et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001, 1, CD002946. Review
6. Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J.S. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J.Rheumatol.*, 2000, 27(1), 205–211.
7. Richy F., Bruyere O., Ethgen O. et al. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch. Intern. Med.*, 2003, 14, 163(13), 1514–1522.
8. Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis

лечения терафлексом представлена в табл. 3. По 34% больных из каждой группы к концу лечения полностью отказались от приема ибупрофена, что тоже говорит об одинаковой эффективности двух схем назначения терафлекса.

Ультразвуковое исследование коленного сустава (УЗИ) проводилось до и после лечения. Анализ результатов не выявил достоверных различий между группами и свидетельствовал о равной эффективности двух схем лечения. Улучшение УЗИ признаков (уменьшение синовиальной оболочки, площади супрапателлярного заворота, размеров подколенной кисты и степени выраженности периартикулярных изменений) выявлено у 40 (83%) больных основной группы и у 39 (81,2%) – в группе сравнения.

Переносимость терапии в целом была хорошая. НЯ наблюдались только у 2-х больных: у 1 пациентки, принимавшей терафлекс постоянно, через 4 месяца появились боли в эпигастрии. После отмены терафлекса боли прошли, при возобновлении приема препарата симптомы возобновились, и он был отменен. Еще одна больная из группы сравнения выбыла из исследования в связи с развитием аллергической реакции (зудящая папулезная сыпь) через 1,5 месяца от начала терапии. Еще по одной больной из обеих групп исключены из исследования из-за нарушения протокола.

Оценки эффективности лечения, проводимые пациентом и врачом, практически не отличались друг от друга и подтверждали выраженное действие терафлекса на боль и функцию суставов в обеих группах больных.

## Заключение

Таким образом, на основании полученных результатов можно заключить, что интермиттирующая терапия терафлексом обладает равной эффективностью с постоянным приемом препарата по влиянию на боль, функцию суставов, снижение дозы применяемых НПВП и длительности последнего действия. Препарат обладает хорошей переносимостью.

- progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet, 2001, 27, 357, 251–256.*
9. Pavelka K., Gatterova J., Olejarova M. et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch. Intern. Med.*, 2002, 162(18), 2113–2123.
  10. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354 (8), 795–808.
  11. Беневоленская Л.И., Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Эффективность препарата Терафлекс у больных с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов. *РМЖ*, 2005, 13 (8), 525–527.
  12. Лула А.М., Мазуров В.И., Шидловская О.В., Шостак М.С. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника (результаты клинического исследования). *РМЖ*, 2005, 24, 1618–1622.

Поступила 10.04.08

### Abstract

**L.I. Alexeeva, N.G. Kashevarova, E.P. Sharapova, E.M. Saitseva, M.V. Severinova**  
**Comparison of continuous and intermittent treatment of patients with knee osteoarthritis with combined drug “Teraflex”**

**Objective.** To assess efficacy, safety and aftereffect duration of continuous and intermittent treatment of patients with knee osteoarthritis with “Teraflex”.

**Material and methods.** 100 outpatients (2 groups 50 pts in each) mainly women (99 pts) with knee osteoarthritis (II-III stage according to Kellgren-Lawrence) fulfilling ACR criteria aged 45 to 73 years (mean age  $57,8 \pm 7,39$  years) with pain at walking 40 mm and more on visual analog scale (VAS), regularly receiving NSAIDs for 30 days during previous 3 months were included. Follow up duration was 12 months (9 months – treatment and 3 months follow up to assess drug effect in both groups). Group 1 pts received continuous treatment with “Teraflex” during 9 months. Group 2 pts received the drug during 3 months, then treatment was interrupted for 3 months and after that 3-months course was repeated. Ibuprofen was given as a rescue medication 400 mg trice a day with possibility of subsequent decrease of dose. WOMAC index (assessment of pain, stiffness and functional disability), walking speed (15 m), efficacy assessment by doctor and pt (improvement, absence of response, deterioration), status assessment by doctor and pt (very good, good, moderate, bad, very bad), daily requirement in NSAIDs, knee joint sonographic examination data were used as outcome measures.

**Results.** Analgesic effect was achieved in both groups already after 1 month of therapy. At three months not only pain but also stiffness, joint function, WOMAC summated index and walking speed significantly improved in both groups. This improvement was maintained till the end of treatment in both groups. But group 2 pts at 6 months (before the beginning of the second course of treatment) showed small increase of pain in damaged joint and summated WOMAC index which significantly differed from group 1 pts. At the end of treatment and in 3 months after the end of treatment these measures did not significantly differed in both groups. At the end of treatment 34% on pts of both groups completely discontinued ibuprofen what also shows similar efficacy of both treatment schemes. Only 2 pts had adverse events. Epigastric pain appeared in 1 pt of group 1 after 4 months and disappeared after the drug was withdrawn. 1 pt of group 2 discontinued the treatment because of allergic reaction (papulous itching rash) after 1,5 months of treatment.

**Conclusion.** Intermittent treatment with teraflex (3 months courses of treatment with 3 months breaks) and continuous drug administration showed equivalent influence on pain, joint function, NSAID dose decrease and aftereffect duration.

**Key words:** *teraflex, osteoarthritis, knee joint*