

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СТОПАРТРОЗА У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Л.Н. Денисов¹, И.Г. Слезина², М.С. Петрова³, О.Ф. Рябицева⁴, И.В. Кудрявцева⁵, Г.С. Архангельская⁶,
И.А. Зборовская⁷, Л.П. Филимонова¹, М.Л. Станислав¹, Е.Ю. Панасюк¹, Е.П. Шаропова.

¹ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва; ²Ярославская областная клиническая больница, Ярославль; ³Городской ревматологический центр, Санкт-Петербург; ⁴Областная клиническая больница №1, Екатеринбург; ⁵МУЗ КПД №14 Новосибирск; ⁶Медико-санитарная часть № 12, Самара; ⁷Волгоградский государственный медицинский университет

Остеоартроз (ОА) рассматривается как болезнь, при которой происходит нарушение процессов восстановления и разрушения ткани, прежде всего в хрящевой, а также в кости, расположенной под хрящем, и окружающих сустав структур: капсулы сустава, связок, мышц. ОА — это самое распространенное заболевание среди болезней опорно-двигательного аппарата, встречающееся во всех странах и континентах мира. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, ОА болеет 4% населения земного шара, а в 10% случаев он является причиной инвалидности, вызывая снижение качества жизни больных и значительные финансовые затраты как со стороны больного, так и общества в целом. К 70-летнему возрасту поражение коленных суставов выявляется приблизительно у 30-40% лиц, тазобедренных суставов у 10%, а поражение мелких суставов кистей, особенно дистальных, у 40% населения, причем чаще у женщин (соотношение муж. и жен. в целом составляет 1:3, а при коксартрозе 1:7) [2,3].

Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (ACR) и EULAR, все лекарственные средства для лечения ОА классифицируют как влияющие на симптомы болезни, либо как структурно-модифицирующие, т.е. способные изменять течение болезни [1,2,6]. К первым относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), анальгетики (простые и опиоидные), миорелаксанты, а также глюкокортикоиды, которые применяются при ОА внутрисуставно и периартикулярно.

Традиционно ведущее место в медикаментозной терапии ОА занимают НПВП. Однако их длительное применение приводит к развитию целого ряда серьезных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (НПВП - индуцированные гастропатии), сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия), почек (лекарственная нефропатия) и других органов и систем [4].

Структурно-модифицирующие препараты способны контролировать течение заболевания, стабилизировать имеющиеся изменения в тканях сустава или даже приводить к обратному развитию путем коррекции нарушенного метаболизма гиалинового хряща. Если первая группа препаратов направлена в основном на ликвидацию боли в суставах или заметное уменьшение ее интенсивности, а также на восстановление функции опорно-двигательного аппарата, то вторая — на замедление темпов прогрессирования заболевания, стабилизацию структурных изменений в гиалиновом хряще.

В этом плане наиболее широкое применение нашли структурные аналоги хряща, к которым относятся глюкозамин сульфат, глюкозамин гидрохлорид и хондроитин сульфат. Их структурно-модифицирующее действие доказано в долгосрочных, рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [7,8].

В проведенном 18 мес. проспективном исследовании у 80 больных артрозом коленного сустава изучалось влияние панадола, глюкозамин сульфата, хондроитин сульфата и мелоксикама на течение гонартроза. Полученные результаты свидетельствовали о достоверном симптоматическом действии глюкозамин сульфата, его очевидном анальгетическом и противовоспалительном эффекте [5].

В связи с этим представляло несомненный интерес проведение многоцентрового клинического исследования препарата "Стопартроз", содержащего глюкозамин сульфат калия в количестве 1200 мг, в лекарственной форме — саше. В данной статье представлены данные, полученные из 7 ревматологических центров, принимавших участие в этом исследовании: ГУ Институт ревматологии РАМН, ревматологические центры и отделения г.г. Санкт-Петербурга, Волгограда, Ярославля, Самары, Новосибирска и Екатеринбурга.

Первичная цель: оценить эффективность, переносимость и безопасность препарата "Стопартроз" у пациентов с гонартрозом.

Вторичная цель: у пациентов с гонартрозом провести сравнительный анализ эффективности, переносимости и безопасности препаратов

“Стопартроз” в сочетании с диклофенаком и диклофенака в виде монотерапии.

Материал и методы

Проведено открытое сравнительное рандомизированное 12 недельное исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата “Стопартроз” в сравнении с диклофенаком у пациентов с гонартрозом. В рамках данного исследования выполнено подисследование, направленное на изучение влияния проводимой терапии на состояние структур коленного сустава по результатам ультразвукового исследования (УЗИ). Рандомизация пациентов для применения стопартроза или диклофенака осуществлялась в отношении 2:1. Пациенты наблюдались во время скринингового и рандомизационного визитов, через 1 мес терапии, через 3 мес лечения и через 1 мес после окончания лечения (последующее наблюдение).

В основной группе пациенты получали стопартроз (глюкозамин гликан калия - 1200 мг) по 1 саше в сутки и диклофенак из расчета 150 мг/сут, однако диклофенак пациенты принимали по мере необходимости. На очередном визите врач-исследователь осуществлял подсчет использованного диклофенака.

В группе сравнения пациенты принимали диклофенак в дозе 150 мг/сут. Если больной до включения в исследование принимал диклофенак в суточной дозе меньшей, чем 150 мг/сут, эта доза оставалась неизменной на протяжении всего исследования с указанием этого в индивидуальной рабочей карте пациента.

Пациентам, принимавшим глюкозамин сульфат (ДОНА и аналоги), хондроитин сульфат (Структурм и аналоги), а также пищевые биодобавки, содержащие вещества, относимые к так называемым хондропротекторам, проводилась «отмычка» в течение не менее 1 мес со дня окончания приема.

Критериями включения являлись:

- Первичный остеоартроз коленных суставов
- Возраст не менее 40 лет
- Потребность в приеме НПВП (прием НПВП в течение как минимум 30 дней за последние 3 месяца);
- Подписанное информированное согласие на участие в настоящем исследовании.

Получено 242 индивидуальные карты пациентов, из которых 161 относились к основной и 81 — к контрольной группам. Диагноз гонартроза устанавливался в соответствии с критериями OA ACR. Пациенты имели II-III рентгенологическую стадию гонартроза по Kellgren-Laurence, выраженный болевой синдром (интенсивность боли при ходьбе более 40 мм по визуальной аналоговой шкале - ВАШ); регулярно принимали диклофенак в течение последнего месяца. Все больные подписали согласие на участие в исследовании.

Эффективность терапии оценивалась по общепринятым современным критериям: индексу WOMAC, болям в покое и движении (по ВАШ), времени прохождения расстояния 15 м, оценке эффективности лечения врачом и больным, учету потребности в НПВП.

Статистический анализ проведен с использованием общепринятых методик.

Результаты

Демографические данные пациентов представлены в табл. 1, из которой видно, что больные обеих групп сопоставимы по всем указанным показателям.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Показатель	Группа СТОПАРТРОЗА (n=161, M±SD)	Группа ДИКЛОФЕНАКА (n=81, M±SD)
Пол, ж/м	147/14	66/15
Возраст, годы	59,1±9,5	60,2±11,6
Индекс массы тела, кг/м ²	39,6±13,8	37,2±10,9
Длительность болезни, годы	6,2±6,8	6,4±7,5
Рентгенологическая стадия, I/II/III	16/107/38	11/48/22
Суммарное значение шкалы боли по WOMAC, мм	210±95	233±96
Боль при движении, мм	59,9±19,9	63,7±17,1
Боль в покое, мм	32,3±20,9	36,0±20,3

У 115 больных имелась артериальная гипертензия (АГ), у 44 — сочетание АГ с ишемической болезнью сердца, 45 страдали заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта. Больные обеих групп принимали до начала исследования различные НПВП, что демонстрирует табл. 2.

Таблица 2

ЧАСТОТА ПРИМЕНЕНИЯ БОЛЬНЫМИ НПВП ДО НАЧАЛА ИССЛЕДОВАНИЯ, N

НПВП	Число, n	%
Диклофенак	109	45,0
Ибупрофен	16	6,6
Нимесулид	46	19,0
Мелоксикам	18	7,4
Индометацин	5	2,0
Ацеклофенак	3	1,2
Целебрекс	2	0,8
Ксефокам	3	1,2
Кетопрофен	1	0,4
Не принимали	39	16,1

Как указывалось ранее, больные основной группы находились на терапии стопартрозом в сочетании с диклофенаком, используемым по мере необ-

ходимости, а пациенты контрольной группы принимали диклофенак в дозе 50 мг х 3 раза в сутки.

В результате проведенного лечения к моменту окончания исследования отмечена достоверная положительная динамика болей в суставах при движении в основной группе: с $59,90 \pm 19,9$ мм до $30,07 \pm 21,66$ мм ($p=0,0001$), в покое с $32,32 \pm 20,94$ мм до $14,77 \pm 18,1$ мм ($p=0,0007$) (по ВАШ). Достоверное улучшение показателей отмечалось уже к 3 визиту (тест Ньюман-Кейса: достоверное изменение $p<0,001$). В группе больных, принимавших только диклофенак, также отмечалась положительная, но менее выраженная динамика в отношении болевого синдрома.

Интенсивность боли к окончанию исследования уменьшилась не менее чем на 20% у 136 из 161 (84%) пациентов группы, получавших стопартроз, и у 39 из 81 (48%) в группе, использовавших только диклофенак.

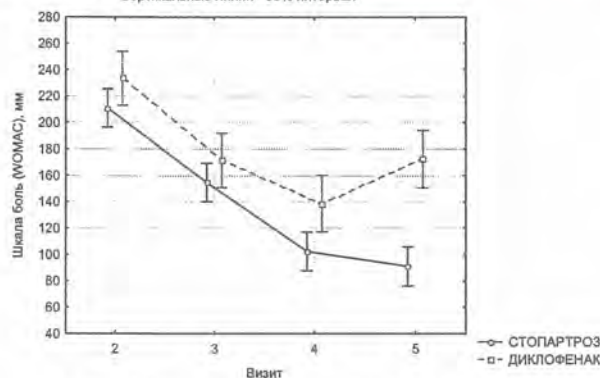
Таким образом, частота "ответа" на терапию была достоверно более высокой в основной группе пациентов ($p<10^{-5}$, Хи-квадрат).

Индекс WOMAC включает оценку уровня болей, длительность утренней скованности, а также функциональную способность суставов. На рис. 1 представлена динамика выраженности боли по индексу WOMAC.

Рисунок 1

ДИНАМИКА ВЫРАЖЕННОСТИ БОЛЕЙ ПО WOMAC

Различия между группами: $F(3, 926)=4,90$; $p=.002$ Двухфакторный ANOVA. Вертикальные линии - 95% интервал



У больных, находившихся на сочетанной терапии, включавшей стопартроз, отмечалась выраженная положительная динамика болевого индекса с $210,92 \pm 95,88$ мм до $102,34 \pm 91,3$ мм, в группе сравнения с $233,37 \pm 96,0$ мм до $138,51 \pm 94,79$ мм ($p=0,002$).

Аналогичные изменения наблюдались со стороны скованности и функциональной способности суставов (Рис. 2 и 3).

Как видно из представленных данных, более выраженное улучшение показателей отмечалось в основной группе пациентов, что имело отражение в суммарной оценке индекса WOMAC (рис. 4).

Суммарный индекс WOMAC в основной группе уменьшился с $1071,73 \pm 406,76$ до $546,54 \pm 390,02$, тогда как в контрольной с $1161 \pm 452,19$ до $722,6 \pm 470,52$.

Рисунок 2

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УТРЕННЕЙ СКОВАННОСТИ ПО WOMAC

Различия между группами: $F(3, 926)=4,30$; $p=.005$ Двухфакторный ANOVA. Вертикальные линии 95% доверительный интервал

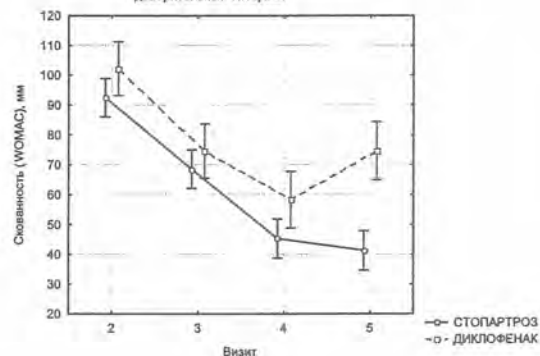


Рисунок 3

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ СУСТАВОВ

Различия между группами: $F(3, 925)=6,25$; $p=.00035$ Двухфакторный ANOVA. Вертикальные линии 95% доверительный интервал

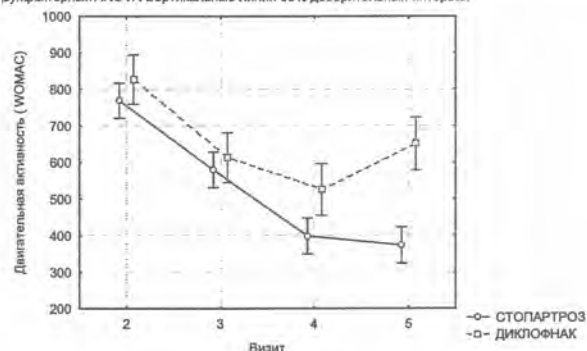
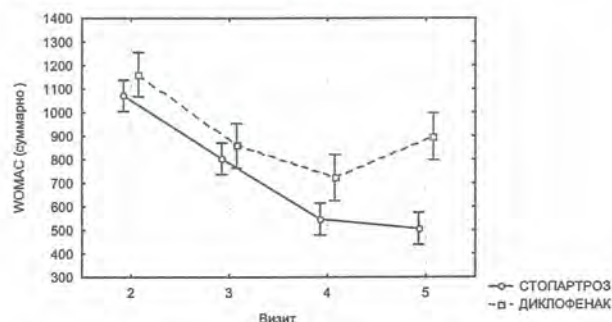


Рисунок 4

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ДИНАМИКА СУММАРНОГО ИНДЕКСА WOMAC В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Различия между группами: $F(3, 925)=6,2$; $p=.0003$ Двухфакторный ANOVA. Вертикальные линии 95% доверительный интервал



Особенно показательны данные по различиям между группами в выраженности боли в покое и при движении к 5 визиту (через месяц после окончания исследования). Оказалось, что у больных, принимавших стопартроз, боли при движении и в покое продолжали уменьшаться после прекращения лечения с $30,07 \pm 21,66$ мм до $26,40 \pm 19,82$ мм и с $14,77 \pm 18,16$ мм до $12,76 \pm 15,41$ мм соответственно.

В противоположность этому, в контрольной группе отмечалось нарастание болей при движении с $37,97 \pm 20,83$ мм (4 визит) до $48,12 \pm 24,53$ мм (5 визит) и в покое с $20,78 \pm 18,05$ мм до $28,08 \pm 20,86$ мм.

Скорость прохождения расстояния в 15 м в основной группе постепенно увеличивалась, а время соответственно снижалось со 2 визита к 4-му с $26,83 \pm 15,24$ сек до $23,76 \pm 16,62$ сек, и эта тенденция сохранялась через 1 мес после окончания лечения - $22,84 \pm 11,53$ сек. В противоположность этому в контрольной группе динамики этого показателя не отмечено - $27,57 \pm 17,32$ сек в начале исследования и $27,94 \pm 16,82$ сек к его окончанию.

Оценка состояния, зависящего от активности болезни, врачом и пациентом представлена в табл. 3 и 4.

Таблица 3.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АКТИВНОСТИ БОЛЕЗНИ ВРАЧОМ

Группа	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
СТОПАРТРОЗ				
Очень хорошо		1 (1%)	2 (1%)	5 (3%)
Хорошо	5 (3%)	19 (12%)	93 (60%)	88 (58%)
Удовлетворительно	111 (69%)	129 (91%)	54 (35%)	52 (34%)
Плохо	45 (28%)	10 (6%)	6 (4%)	7 (5%)
Очень плохо		1 (1%)		
ДИКЛОФЕНАК				
Очень хорошо			1 (1%)	1 (1%)
Хорошо	1 (1%)	8 (10%)	20 (27%)	10 (14%)
Удовлетворительно	57 (70%)	64 (80%)	49 (66%)	46 (65%)
Плохо	23 (28%)	8 (10%)	4 (5%)	14 (20%)
Очень плохо				

Таблица 4.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АКТИВНОСТИ БОЛЕЗНИ ПАЦИЕНТОМ

Группа	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
СТОПАРТРОЗ				
Очень хорошо	-	-	2 (1%)	8 (5%)
Хорошо	-	13 (8%)	84 (54%)	78 (51%)
Удовлетворительно	82 (51%)	123 (77%)	56 (36%)	57 (38%)
Плохо	74 (46%)	24 (15%)	12 (8%)	9 (6%)
Очень плохо	5 (3%)	-	1 (1%)	-
ДИКЛОФЕНАК				
Очень хорошо	-	-	1 (1%)	1 (1%)
Хорошо	-	5 (6%)	17 (23%)	6 (8%)
Удовлетворительно	38 (47%)	61 (76%)	52 (70%)	40 (56%)
Плохо	42 (52%)	14 (18%)	4 (5%)	24 (34%)
Очень плохо	1 (1%)	-	-	-

Из представленных данных видно, что у 95 (61%) больных основной группы к окончанию исследования (4 визит) по оценке врачом отмечено очень хорошее и хорошее состояние, тогда как в контрольной группе оно достигнуто только у 21 (28%) больных. К 5 визиту число больных с оценкой очень хорошо и хорошо было достоверно больше в группе, получавших стопартроз (93 из 152), по сравнению с контрольной (11 из 71), ($p < 10^{-5}$, Хи-квадрат).

Преимущество терапии стопартрозом по сравнению с диклофенаком было видно и при оценке состояния, зависящего от активности болезни, пациентом: к 4 визиту очень хороший и хороший результат получен у 86 (55%) в основной и у 18 (24%) в контрольной группе, а через месяц после окончания терапии различие было еще более существенным: в первой группе у 86 (56%), тогда как во второй лишь у 7 (9%) больных.

На следующих табл. 5 и 6 представлены результаты проводимой терапии по оценке врачом и пациентом.

Таблица 5

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ВРАЧОМ

Стопартроз (155 оцененных эффектов)		Диклофенак (74 оцененных эффекта)	
Значительное улучшение	22 (14,3%)	Значительное улучшение	2 (2,7%)
Улучшение	117 (75,4%)	Улучшение	52 (70,2%)
Без изменений	13 (8,4%)	Без изменений	20 (27,1%)
Ухудшение	3 (1,9%)		

Таблица 6

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОМ

Стопартроз (153 оцененных эффекта)		Диклофенак (73 оцененных эффекта)	
Значительное улучшение	22 (14,4%)	Значительное улучшение	4 (5,5%)
Улучшение	115 (75,9%)	Улучшение	48 (65,8%)
Без изменений	12 (7,8%)	Без изменений	21 (28,7%)
Ухудшение	3 (1,9%)	Ухудшение	-
Значительное ухудшение	1 (0,6%)	Значимое ухудшение	-

139 (89,6%) больных основной группы по оценке врачом указали на значительное улучшение и улучшение, в контрольной у 54 (72,9%) больных. По мнению больного в группе леченных стопартрозом, значительное улучшение и улучшение достигнуто у 137 (89,4%) и у 52 (70,2%) больных, получавших диклофенак.

Также отмечены статистически достоверные различия между обеими группами в дозе употребленного за период исследования диклофенака (рис. 5 и 6).

Как следует из представленных результатов, к 3 визиту отмечалась достоверная разница (тест Манна-Уитни, $p < 0,001$) в количестве использованных таблеток диклофенака, а к 4 визиту разница становилась более очевидной (тест Манна-Уитни, $p < 10^{-5}$). Комплаентность использования стопартроза превышала 90%.

Рисунок 5
ОТЛИЧИЕ В ЧИСЛЕ ПРИНЯТЫХ ТАБЛЕТОК
ДИКЛОФЕНАНА(25 МГ) К 3 ВИЗИТУ

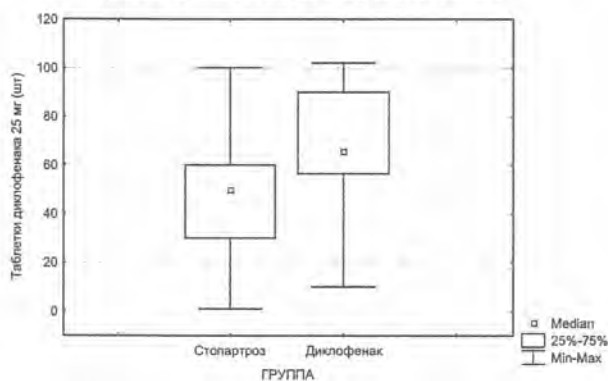
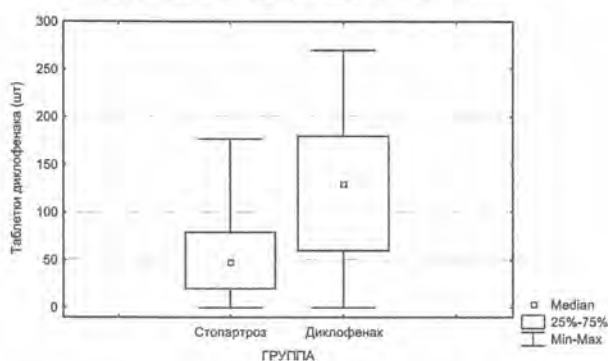


Рисунок 6
ОТЛИЧИЕ В ЧИСЛЕ ПРИНЯТЫХ ТАБЛЕТОК
ДИКЛОФЕНАНА(25 МГ) К 4 ВИЗИТУ



Существенных изменений лабораторных показателей (гемоглобин, лейкоциты, СОЭ) не отмечено.

В основной группе у 4 пациентов имелись незначительное повышение трансаминаз и у 1 пациента увеличение уровня креатинина, однако это не потребовало отмены препарата, и больные продолжали лечение.

В контрольной группе у 1 пациента выявлено значительное повышение уровня обеих трансаминаз, что потребовало прерывания курса лечения.

Обследование коленных суставов проводилось на УЗ-аппарате "Sono-Diagnost – 360 фирмы Philips" линейным датчиком частот 7,5 МГц до и после проведения курсов лечения. Всего за период наблюдения обследовано 156 суставов у 39 больных. В группу принимавших стопартроз включено 26 чел. Обследовано 52 коленных сустава до и после лечения (всего 104 сустава). Признаки синовита до лечения выявлены в 13 суставах; после лечения в 18 суставах, из них уменьшились в 7, увеличились в 4, вновь появились в 4, без динамики в 1, исчезли в 1. Признаки теносиновита выявлены до лечения в 14 суставах. После лечения – в 12 суставах, из них вновь появились в 3 суставах, уменьшились в 6, увеличились в 3, исчезли в 5 суставах. По кистам Беккера динамики не выявлено. Толщина

внутрисуставного хряща увеличилась в среднем на 0,2–0,3 мм в 17 суставах, уменьшилась в 12 суставах в среднем на 0,2–0,3 мм. В группу принимавших диклофенак вошло 13 чел. Обследовано 26 коленных суставов до и после лечения (всего 52 сустава). Выявлено: признаки синовита в 8 суставах, признаки теносиновита в 10 суставах, кисты Беккера в 3 суставах. Толщина хряща колебалась от 0,4 до 1,6 мм. После курса лечения было отмечено: признаки синовита – в 3 суставах, но менее выраженные; в 5 суставах исчезли. Признаки теносиновита – уменьшились в 7 суставах, вновь появились в 4 суставах, в 1 суставе без динамики, исчезли в 2 суставах. Динамики по кистам Беккера не отмечено. Толщина хряща осталась без изменений. Согласно полученным результатам, можно утверждать, что диклофенак воздействует преимущественно на воспалительный процесс, тогда как стопартроз проявил положительный эффект на метаболизм хрящевой ткани, что проявилось некоторым увеличением толщины внутрисуставного хряща.

Нежелательные явления зарегистрированы в 25 (15,5%) случаях в основной группе и в 33 (49,8%) случаях у пациентов, принимавших диклофенак. Побочные эффекты на терапии стопартрозом выражались в виде зуда кожи и сыпи (4 случая), эпигастральных болей (5 больных), повышении трансаминаз (4 случая), отсутствии эффекта от проводимой терапии (2 больных), в единичных случаях наблюдались метеоризм и диарея. Однако отмена препарата потребовалась только у 7 из 161 (4,3%) больных основной группы, преимущественно из-за кожных аллергических реакций (2 случая), крапивницы в сочетании с бронхоспазмом (1 больной), отказа от участия в исследовании из-за неэффективности (2 случая), болей в области желудка (2 случая).

В контрольной группе преобладали нежелательные явления в виде диспептических нарушений (изжога, тошнота) и выраженного болевого синдрома в эпигастральной области, что потребовало прекращения лечения у 9 из 81 (11,1%) пациентов данной группы.

Заключение

Таким образом, стопартроз является эффективным препаратом для лечения остеоартроза. В настоящем исследовании подтверждено его симптом-модифицирующее действие: препарат эффективно уменьшал боль, сохранял и улучшал функцию суставов, позволял снизить дозу применяемых нестероидных противовоспалительных препаратов. Эффективность стопартроза подтверждена ультразвуковым исследованием суставов. Кроме того, стопартроз обладает хорошей переносимостью и безопасностью. Препарат "Стопартроз" рекомендуется для применения в ревматологической практике при лечении остеоартроза как в качестве монотерапии, так и в комбинации с НПВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Беневоленская Л.И. и соавт. Перспективы комбинированной хондропротективной терапии остеоартроза. Научно-практич. ревматол., 2004, 4, 77-79.
2. Бадюкин И.И. Пути оптимизации терапии остеоартроза. Русс. мед.журн., 2006, 14, 25, 1824-1829.
3. Насонов Е.Л. Современные направления фармакотерапии остеоартроза. Consilium Medicum, 2004, 3, 9, 408-415.
4. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Русс. мед. журн., 2006, 14, 25, 1769-1777.
5. Цветкова Е.С., Иониченок Н.Г., Карусинов П.С. и соавт. Клинико-инструментальная оценка влияния фармакотерапии на течение остеоартроза коленных суставов. Научно-практич. ревматол., 2007, 1, 69-75.
6. Jordan K.M., Arden H., Doherty M. et al, EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of osteoarthritis: Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann. Rheum.Dis., 2003, 1, 1-13.
7. Leeb B.F., Schweizer H., Montag K., Smolen J.S. Metabolism of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. J.Rheumatol., 2000, 27, 205-211.
8. Regisnter J.V., Deroisy R., Paul J. et al. Long-term effects of glucosamin sulfate in osteoarthritis progression, a randomized, placebo-controlled clinical trial. Lancet, 2001, 375, 251-256.

Поступила 10.04.07