

Эффективность комбинированных препаратов в терапии остеоартроза

Р.М.Балабанова✉

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой. 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34А

Остеоартроз – наиболее распространенное заболевание среди болезней костно-мышечной системы. Основными противоартрозными препаратами являются близкие по структуре хрящевой ткани – хондроитина сульфат и глюкозамин, механизм действия которых основан на повышении синтеза протеогликанов и гиалуроновой кислоты, снижении апоптоза хондроцитов, подавлении синтеза агрессивных металлопротеаз. В статье приведены данные исследований, показывающие эффективность и безопасность комбинированного препарата Терафлекс, анальгетическое действие которого не уступает нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), а также возможность снижения дозировки НПВП при назначении Терафлекса Адванс для уменьшения боли у пациентов с остеоартрозом.

Ключевые слова: остеоартроз, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, Терафлекс.

✉ balabanova@iramn.ru

Для цитирования: Балабанова Р.М. Эффективность комбинированных препаратов в терапии остеоартроза. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 66–70.

The effectiveness of the combined drugs in the treatment of osteoarthritis

R.M.Balabanova✉

V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34A

Osteoarthritis is the most common disease among the diseases of the musculoskeletal system. The main antiarthrosis drugs are similar in structure of cartilage of tissue-chondroitin sulfate and glucosamine, the mechanism of which is based on increasing the synthesis of proteoglycans and hyaluronic acid, reducing apoptosis of chondrocytes inhibiting the synthesis of aggressive metalloprotease. The article presents research data show the effectiveness and safety of a combined preparation Teraflex, analgesic effect which is not inferior to non-steroidal anti-inflammatory drugs. The possibility of NSAIDs dosage decrease with Teraflex Advance being prescribed for minimizing the pain in osteoarthritic patients.

Key words: osteoarthritis, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, Teraflex.

✉ balabanova@iramn.ru

For citation: Balabanova R.M. The effectiveness of the combined drugs in the treatment of osteoarthritis. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 66–70.

Остеоартроз (ОА) занимает лидирующее место среди всех болезней костно-мышечной системы. По данным официальной статистики, число больных ОА старшего трудоспособного возраста, обратившихся в лечебные учреждения страны в 2013 г., составляет 2454 человека [1]. Эти данные не отражают истинную распространенность заболевания. Недавно проведенные эпидемиологические исследования показали, что в России ОА коленных и/или тазобедренных суставов страдают 13% населения [2]. Закономерно нарастание частоты ОА у лиц более пожилого возраста.

ОА связан с большими социоэкономическими потерями. На индивидуальном уровне заболевание негативно влияет на работоспособность, снижает жизненную активность. А для общества наносит ущерб из-за снижения продуктивности на рабочем месте, необходимости дополнительной помощи для обслуживания, повышения стоимостных затрат на лечение [3].

Патогенез ОА

ОА длительное время считали дегенеративным заболеванием суставов, при котором происходит снижение репаративных процессов в поврежденном хряще в результате биомеханических и биохимических изменений в суставе. По мере изучения патогенеза болезни, внедрения новых методов диагностики стало ясно, что это заболевание характеризуется хроническим воспалением, при котором в патологический процесс вовлечены все компоненты сустава, включая синовиальную оболочку, хрящ, суставную капсулу, связки, сухожилия, субхондральную кость.

Хрящевая ткань не васкуляризирована, и ее питание и оксигенация происходят за счет хондроцитов – клеток, ответственных за сохранение экстрацеллюлярного матрикса. На ранней стадии кластеры хондроцитов образуются в поврежденной области, и там повышается уровень ростовых факторов, что способствует регенерации ткани. Со временем повышается синтез тканеповреждающих протеиназ (металлопротеиназ-1, 3, 9, 13 и агрекканаз), стимулирующих апоптозную гибель хондроцитов, что приводит к образованию матрикса, не способного противостоят нормальному механическому стрессу. Эти изменения протекают асимптомно, так как хрящ не имеет нервных окон-

чаний. Клинические симптомы ОА начинают проявляться при вовлечении в процесс иннервируемых тканей, что является одной из причин поздней диагностики ОА [4].

Ключевым фактором в патофизиологии ОА является синовит, для диагностики которого используют инструментальные методы – ультразвуковое исследование сустава, магнитно-резонансную томографию, а также гистологическое исследование биопсийного материала синовиоцитов. Синовит является предиктором повреждения хряща. Синовиальные макрофаги продуцируют катаболические и провоспалительные медиаторы, результатом чего является нарушение баланса репарации и деградациии хряща с преобладанием последней. Два основных цитокина вовлечены в патологический процесс при ОА: интерлейкин (ИЛ)-1 β и фактор некроза опухоли α , которые продуцируются недостаточно, чтобы купировать провоспалительный цитокин.

Синовия также продуцирует повышенное количество ИЛ-6, ИЛ-10, гранулоцит-макрофаг стимулирующего фактора, а также хемокины ИЛ-8, молекулы сосудистой и межклеточной адгезии [5, 6].

Одним из главных механизмов патогенеза ОА является повреждение субхондральной кости с последующим нарушением костного ремоделирования, образованием остеофитов, субхондральным склерозом, что находит отражение при рентгенологическом обследовании суставов.

Принципы терапии

От начала болезни до обращения к врачу проходит значительный период времени, что в первую очередь обусловлено медленным развитием болезни, стадийностью [7]. EULAR и OARSI разработаны рекомендации по лечению ОА, которые включают нефармакологические, фармакологические и хирургические методы лечения [8].

В первую очередь необходимо устранить причины, способствующие развитию болезни: избыточная масса тела, определенные виды спорта и работа, связанные с перегрузками суставов и др. При наличии артрита, периартритов необходим прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обладающих быстрым симптоматическим действием.

Основными противоартрозными средствами являются препараты медленного структурно-модифицирующего

Число больных (%), отметивших уменьшение боли более чем на 20%

Группа	Все пациенты	WOMAC 301–400 мм	WOMAC 125–300 мм
Плацебо	60,1	54,3	61,7
Целекоксиб	70,1**	69,4	70,3*
ГГ	64,0	65,7	63,6
ХС	65,4	61,4	66,5
ГГ+ХС	66,6	79,2***	62,9

* $p=0,04$; ** $p=0,008$; *** $p=0,002$.

действия. Наиболее широкое применение с большой доказательной базой нашли препараты, близкие к структуре хрящевой ткани, – хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамин.

ХС входит в состав протеогликановых комплексов матрикса гиалинового хряща, обладает биологической активностью во многих процессах метаболизма разных структур сустава. Механизм действия ХС проявляется повышением синтеза протеогликанов и гиалуроновой кислоты, снижением апоптоза хондроцитов, модификацией структуры субхондральной кости. При ОА важную роль играют провоспалительные цитокины, в первую очередь ИЛ-1.

Прием ХС приводит не только к восстановлению синтетических процессов, уменьшению боли, но и отмене ИЛ-1-зависимых патологических эффектов. ХС подавляет синтез агрессивных металлопротеиназ и активирует синтез ингибиторов металлопротеиназ, что восстанавливает нарушенное при ОА равновесие анаболических и катаболических процессов в матриксе хряща и субхондральной кости. Имеются данные о подавлении ХС индуцированного оксидом азота апоптоза хондроцитов. С 1990-х годов проведено большое количество работ, подтвердивших не только симптоматическое, но и структурно-модифицирующее действие ХС [9–13].

Глюкозамин стимулирует синтез хондроцитами полноценного экстрацеллюлярного матрикса, снижает активность катаболических энзимов в хряще – металлопротеиназ, стимулирует выработку гиалуроновой кислоты.

Результаты исследований

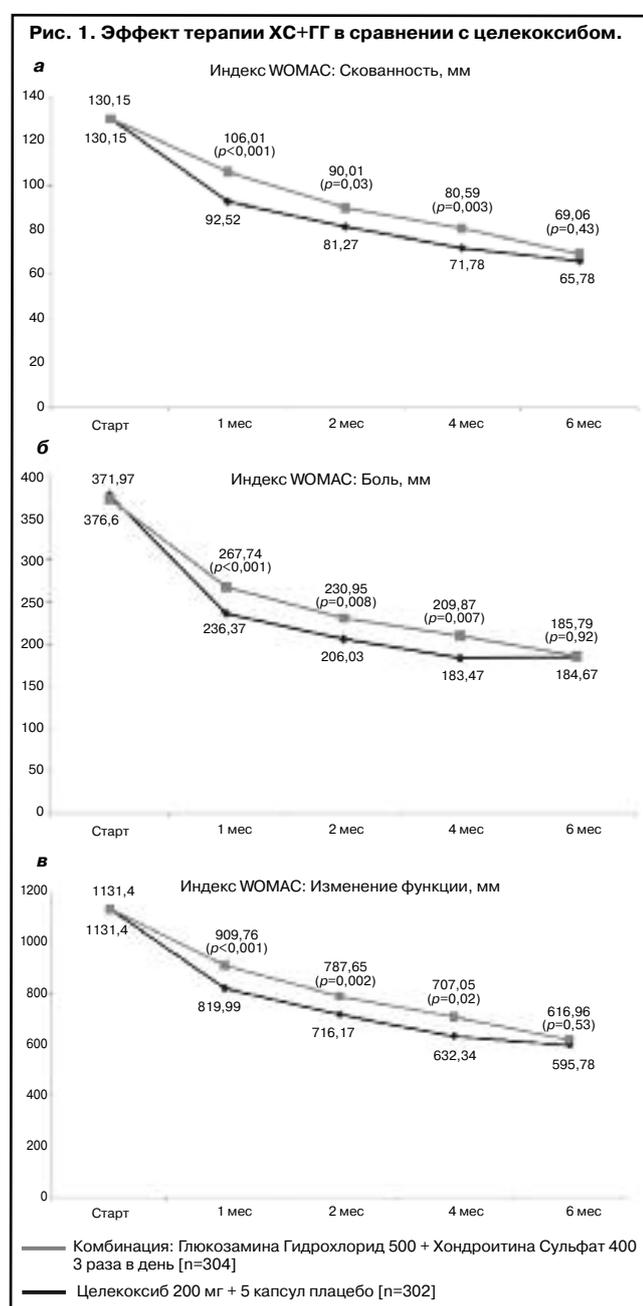
Для сравнения эффективности и безопасности монотерапии ХС и глюкозамина гидрохлоридом (ГГ) и их комбинации в сравнении с целекоксибом в США было проведено многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование у пациентов с симптомами гонартроза более 6 мес, II–III рентгенологической стадией по Kellgren–Lawrence.

Пациенты были разделены на группы по индексу WOMAC (The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index): 1-я – WOMAC 301–400 мм ($n=354$); 2-я – WOMAC 125–300 мм ($n=1229$). Пациенты получали 1200 мг ХС, 1500 мг ГГ в сутки или их комбинацию, либо целекоксиб 200 мг в течение 24 нед. Различий в группах на монотерапии получено не было. К концу исследования у 79,2% больных с высоким индексом WOMAC, получавших комбинированную терапию ХС и ГГ, отмечено статистически значимое уменьшение боли более чем на 20% (см. таблицу) [14].

Другая группа исследователей оценили симптоммодифицирующий эффект комбинации ХС и ГГ в сравнении с целекоксибом. Пациенты с гонартрозом ($n=304$) получали ХС 200 мг + ГГ 250 мг по 2 капсулы 3 раза в день, 302 пациента – целекоксиб 200 мг + 5 капсул плацебо в течение 6 мес. У пациентов, принимавших комбинацию ГГ 1500 мг/сут + ХС 1200 мг/сут, отмечалось достоверное уменьшение показателей по Шкале WOMAC в отношении трех показателей: боли, скованности и изменения функции. Динамика этих показателей была схожей у пациентов в группе, получавшей целекоксиб (рис. 1). Учитывая возможность развития нежелательных реакций при длительном приеме НПВП, предпочтение следует отдать комбинации ХС+ГГ [15].

В России зарегистрирован препарат Терафлекс, содержащий 400 мг ХС и 500 мг ГГ. В медицинской периодике представлены доказательства эффективности и безопасности Терафлекса, полученные отечественными исследователями.

Л.И.Алексеевой и соавт. было проведено открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности двух схем лечения препаратом Терафлекс у пациентов с ОА коленных суставов. В исследование были включены 100 амбулаторных пациентов с гонартрозом II–III стадии по Kellgren–Lawrence, имевших выраженность

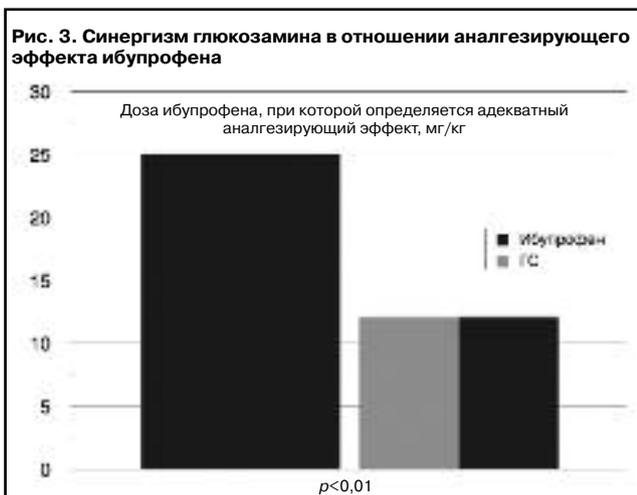




боли более 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и, следовательно, нуждавшихся в приеме НПВП в течение 30 дней за предыдущие 3 мес. Пациенты были разделены на 2 группы по 50 человек. 1-я группа получала Терафлекс ежедневно в течение 9 мес, 2-я – курсами: 3 мес – прием, 3 мес – перерыв, 3 мес – прием. В качестве сопутствующей терапии все пациенты получали ибупрофен (по 400 мг 3 раза в сутки). После завершения лечения пациенты наблюдались 3 мес для оценки последствие препарата. Уже через 1 мес терапии был отмечен четкий обезболивающий эффект в обеих группах, спустя 3 мес достоверно уменьшились показатели скованности, функционального состояния суставов, суммарного индекса WOMAC и скорости ходьбы. К концу терапии (9 мес) значительно снизилось число пациентов, нуждающихся в приеме НПВП; 34% больных полностью отказались от приема ибупрофена, что также свидетельствует об эффективности Терафлекса. Результаты исследования показали, что постоянный и интермиттирующий прием Терафлекса обладает одинаковой эффективностью (рис. 2) [16].

Базисное действие Терафлекса подтверждено результатами сонографии коленного сустава, оно проявилось уменьшением толщины синовиальной оболочки, размеров кисты и степени периартикулярных изменений у 83% больных на постоянном приеме препарата и у 81,2% – на курсовом [16].

Близкие результаты получены Л.Н.Елисеевой и соавт., которые провели сравнительное исследование эффективности Терафлекса с монотерапией ХС и/или глюкозамина сульфатом (ГС), или ГТ у 56 пациентов с гонартрозом в со-



четании с ОА тазобедренных и плечевых суставов. Оценка эффекта проведена после 4 мес терапии и через 3 мес после ее завершения. Уже через 1 мес после начала приема Терафлекса снизилась выраженность болевых ощущений с максимальным эффектом к концу наблюдения. Кроме того, значительно улучшилось общее самочувствие больных со снижением реактивной тревожности по шкале Спилберга. К концу наблюдения у 30 пациентов стала возможной отмена НПВП. Через 3 мес после завершения лечения Терафлексом у 38 пациентов сохранялся уровень болевого синдрома, достигнутый к 4 мес приема препарата, что подтверждает наличие эффекта последствие [17].

Назначение Терафлекса на ранних стадиях гонартроза оказывает не только симптоматическое действие, снижает выраженность воспаления (синовита), что подтверждено сонографией сустава, но и замедляет темпы прогрессирования ОА [18].

ОА коленных суставов нередко сочетается с ОА дугоотростчатых суставов позвоночника. В работе А.М.Лила и соавт. проведено исследование эффективности Терафлекса (1-я группа) в сравнении с диклофенаком (2-я группа) при гонартрозе в сочетании с остеохондрозом. Больные были с I–III стадией гонартроза, выраженностью боли по ВАШ более 40 мм и избыточной массой тела. Положительный симптоматический эффект к 3 мес терапии достигнут у 80% больных 1-й группы и 66,7% – 2-й, к 6-му месяцу различия увеличились: 83,3 и 56,7% соответственно. Эффект отмечен не только в отношении ОА коленного сустава, но и позвоночника [19].

Преимущество терапии Терафлексом пациентов пожилого возраста основано и на его влиянии на сердечно-сосудистую систему, что проявляется улучшением функции эндотелия сосудов и антитромботическим действием [20].

Представляют интерес результаты экспериментального исследования, в котором изучалась эффективность перорального приема ГС в сочетании с разными НПВП – ацетилсалициловой кислотой, диклофенаком, ибупрофеном, индометацином, кетопрофеном, напроксеном, пироксикамом, парацетамолом. Оказалось, что при использовании комбинации ибупрофена и глюкозамина адекватный анальгетический эффект вызывает в 2,4 раза меньшая доза ибупрофена (рис. 3) [21]. Снижение дозы НПВП, особенно при длительном их применении, может уменьшить риск возникновения побочных явлений (ПЯ). К наиболее распространенным ПЯ применения НПВП относятся поражения желудочно-кишечного тракта – НПВП-индуцированные гастропатии, [22] Длительный прием НПВП наряду с другими препаратами, необходимыми для лечения сопутствующих заболеваний, приводит к снижению комплаентности и, соответственно, недостаточной эффективности проводимой терапии. Одним из путей повышения приверженности терапии является использование комбинированных препаратов [23]

В связи с тем, что симптоммодифицирующее действие ХС и ГТ начинает проявляться через 3–4 нед, пациенты вынуждены принимать в этот период НПВП, была создана новая форма Терафлекса – Терафлекс Адванс (ГС – 250 мг, ХС – 200 мг, ибупрофен – 100 мг), прием которого по 2 капсулы 3 раза в день обеспечивает необходимый анальгетический эффект в начальные сроки терапии ОА.

Заключение

В приведенных исследованиях показано, что комбинированный прием ХС+ГТ оказывает больший клинический эффект, чем монотерапия этими препаратами, позволяя отменить НПВП у значительного числа пациентов. Использование Терафлекса показано не только пациентам с гонартрозом, но и при поражении тазобедренных суставов и суставов позвоночника. Позитивный эффект Терафлекса на функцию эндотелия и тромбоцитов пока-

зывает, что препарат может использоваться у пациентов с повышенным риском кардиоваскулярной патологии, при избыточной массе тела. Важным является факт возможной отмены НПВП, учитывая их влияние на развитие осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, функции почек. Последовательное назначение препаратов Терафлекс Адванс и Терафлекс позволит минимизировать НПВП-зависимые нежелательные явления и повысит комплаентность пациентов с ОА.

Литература/References

1. Заболеваемость взрослого населения России в 2012–2013 г. Болезни костно-мышечной системы. Сайт МЗ РФ. <http://www.rosminzdrav.ru/> / Zabolvaemost' vzroslogo naseleniia Rossii v 2012–2013 g. Bolezni kostno-myshechnoi sistemy. Sait MZ RF. <http://www.rosminzdrav.ru/> [in Russian]
2. Эрлес Ш.Ф., Галушко Е.А., Бахтина Л.А. и др. Распространенность артралгий и припухания суставов у жителей разных регионов РФ. Научно-практ. ревмат. 2004; 4: 42–6. / Erdes Sh.F., Galushko E.A., Bakhtina L.A. i dr. Rasprostranennost' artiralgii i pripukhaniia sustavov u zhitelei raznykh regionov RF. Nauchno-prakt. revmat. 2004; 4: 42–6. [in Russian]
3. Oberhauser C, Escorpizo R, Boonen A et al. Statistical validation of the brief International Classification of Functioning, Disability and Health Core Set for Osteoarthritis based on a Large International Sample of patients with Osteoarthritis. Arthritis Care Res 2013; 65 (2): 177–86.
4. Bijlsma JWJ, Boenbaum F, Glofieber HPJ. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet 2011; 377: 2115–26.
5. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol 2010; 6: 625–35.
6. Murphy G, Lee MH. What are the roles of metalloproteinases in cartilage and bone damage? Ann Rheum Dis 2005; 64: 44–7.
7. Kirwan JR, Elson CJ. Is the progression of osteoarthritis phasic? Evidence and implications. J Rheumtol 2000; 27: 834–6.
8. Hochberg MC, Altman RD, April KT et al. ACR 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; 64: 465–74.
9. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA 2000; 283: 1469–75.
10. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K et al. Meta-analysis of chondroitin-sulfate in the treatment of osteoarthritis. J Rheum 2000; 27: 205–11.
11. Reichenbach S, Storch R, Scherer M et al. Meta-analysis: Chondroitin for osteoarthritis of the knee and hip. Ann Int Med 2007; 146: 580–90.
12. Насонова В.А., Алексеева Л.И., Архангельская Г.С. и др. Итоги многоцентрового клинического исследования препарата хондроитин сульфат в России. Тер. архив. 2001; 11: 84–7. / Nasonova V.A., Alekseeva L.I., Arkhangel'skaia G.S. i dr. Itogi mnogotsentrovogo klinicheskogo issledovaniia preparata khondroitin sulfat v Rossii. Ter. arkhiv. 2001; 11: 84–7. [in Russian]
13. Чичасова Н.В. Патогенетическое лечение остеоартроза. Consilium Medicum. 2007; 9 (8): 112–7. / Chichasova N.V. Patogeneticheskoe lechenie osteoartroza. Consilium Medicum. 2007; 9 (8): 112–7. [in Russian]
14. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med 2006; 354 (8): 795–808.
15. Hochberg M et al. Double-blind, multicenter, non inferiority clinical trial with combined glucosamine and chondroitin-sulfate vs celecoxib for painful knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2014; 22: 7–56.
16. Алексеева Л.И. Терафлекс у пациентов с остеоартрозом коленных суставов. РМЖ. 2008; 16 (5): 74–768. / Alekseeva L.I. Terafleks u patsientov s osteoartrozom kolennykh sustavov. RMZh. 2008; 16 (5): 74–768. [in Russian]
17. Елисеева Л.Н., Бледнова А.Ю., Оранский С.П. Преимущества и потенциальные возможности применения препарата Терафлекс в лечении остеоартрита. РМЖ. 2014; 7: 518–23. / Eliseeva L.N., Blednova A.Yu., Oranskii S.P. Preimushchestva i potentsial'nye vozmozhnosti primeneniia preparata Terafleks v lechenii osteartrita. RMZh. 2014; 7: 518–23. [in Russian]
18. Светлова М.С. Влияние длительной терапии терафлексом на симптомы и качество жизни у больных с ранними стадиями гонартроза. Соврем. ревматология. 2010; 2: 46–52. / Svetlova M.S. Vlianie dlitel'noi terapii teraflksom na simptomy i kachestvo zhizni u bol'nykh s rannimi stadiami gonartroza. Sovrem. revmatologiya. 2010; 2: 46–52. [in Russian]
19. Лила А.М., Мазуров В.И., Шидловская О.В. и др. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника. РМЖ. 13 (24); 1618–22. / Lila A.M., Mazurov V.I., Shidlovskaya O.V. i dr. Terafleks v kompleksnoi terapii osteoartroza kolennykh sustavov i osteokhondroza pozvonochnika. RMZh. 13 (24); 1618–22. [in Russian]
20. Ребров А.П., Харитонов И.А. Эндотелиальная функция у пациентов с остеоартрозом: изменения в ответ на лечение Терафлексом. Тер. архив. 2008; 12: 32–7. / Rebrov A.P., Kharitonov I.A. Endotelial'nai funktsiia u patsientov s osteoartrozom: izmeneniia v otvet na lechenie Teraflksom. Ter. arkhiv. 2008; 12: 32–7. [in Russian]
21. Tallarida RJ, Cowan A, Raffa RB. Antinociceptive synergy, additivity and subadditivity with combinations of oral glucosamine plus nonopioid analgesics in mice. J Pharmacol Exp Ther 2003; 307 (2): 699–704.
22. Поражения органов пищеварения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Под ред. А.В.Шаброва, Ю.П.Успенского. СПб.: ИнформМед, 2013. / Porazheniia organov pishchevareniia, indutsirovannye priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Pod red. A.V.Shabrova, Yu.P.Uspenskogo. SPb: InformMed, 2013. [in Russian]
23. Алексеева Л.И., Шапова Е.Л. Комбинированные симптоматические препараты замедленного действия в терапии остеоартроза. РМЖ. 2009; 17 (4): 1–5. / Alekseeva L.I. Sharapova E.L. Kombinirovannye simptomaticheskie preparaty zamedlennogo deystvia v terapii osteoartroza. RMZh. 2009; 17 (4): 1–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Балабанова Римма Михайловна – д-р мед. наук, проф. ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой.
E-mail: balabanova@iramn.ru