

Медленно действующие симптоматические средства в терапии остеоартроза

Е.Ю.Погожева, В.Н.Амирджанова[✉]

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой». 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34а
[✉]lifequality@yandex.ru

В статье представлены определение остеоартроза (ОА), основные проявления заболевания, отмечены проблемы терапии ОА, приведен алгоритм ведения пациентов с ОА, подчеркивается важность образовательных программ, сочетания фармакологических и нефармакологических методов лечения, описан подход к назначению обезболивающей терапии. Обсуждается применение медленно действующих симптоматических средств, обладающих высокой безопасностью, симптоммодифицирующим и потенциальным структурно-модифицирующим действием. Представлены данные об особенностях механизма действия, клинической эффективности и безопасности хондроитина сульфата, глюкозамина и их комбинации. Приведены данные клинических исследований препарата Артра®, показана его эффективность в отношении болевого синдрома и улучшения функции суставов у пациентов с ОА, отмечены хорошая безопасность и переносимость препарата, а также его способность сохранять эффект после окончания терапии.

Ключевые слова: остеоартроз, медленно действующие симптоматические средства, хондроитин сульфат, глюкозамин, Артра.

Для цитирования: Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н. Медленно действующие симптоматические средства в терапии остеоартроза. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 152–156.

Review

Slow acting symptomatic agents in the therapy of osteoarthritis

Е.Ю.Погожева, В.Н.Амирджанова[✉]

V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34a
[✉]lifequality@yandex.ru

Abstract

The article presents the definition of osteoarthritis (OA), the main manifestations of the disease, the problems of OA therapy, the algorithm for managing patients with OA, the importance of educational programs, the combination of pharmacological and non-pharmacological methods of treatment, and the approach to prescribing analgesic therapy. The use of slow-acting symptomatic agents with high safety, symptom-modifying and potential structural-modifying action is discussed. Data on the features of the mechanism of action, clinical efficacy and safety of chondroitin sulfate, glucosamine and their combination are presented. The data of clinical trials of the preparation Arthra® is presented, its effectiveness in relation to pain syndrome and joint function improvement in patients with OA is shown, the safety and tolerability of the drug are noted, as well as its ability to preserve the effect after the end of therapy.

Key words: osteoarthritis, slow acting symptomatic means, chondroitin sulfate, glucosamine, Arthra.

For citation: Pogozheva E.Yu., Amirdzhanova V.N. Slow acting symptomatic agents in the therapy of osteoarthritis. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 152–156.

Остеоартроз – ОА (остеоартрит) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и периартикулярных мышц [1]. В патологический процесс наиболее часто вовлекаются коленные, тазобедренные суставы, суставы кистей и позвоночника. Возникающие при этом боль и ограничение подвижности суставов значительно снижают качество жизни пациентов.

ОА отличается большой распространенностью и затрагивает преимущественно лиц среднего и пожилого возраста, имеющих широкий спектр сопутствующей патологии. В связи с этим помощь таким пациентам является сложной медицинской и социальной задачей. Основной целью терапии в данном случае являются устранение боли, улучшение функции суставов и по возможности замедление или предотвращение прогрессирования болезни.

Хронический болевой синдром вынуждает пациентов с ОА длительно принимать анальгетические и противовоспалительные препараты. Известно, что терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) при ОА является непростой задачей в основном из-за часто встречающейся у людей среднего и пожилого возраста коморбидной патологии. Наиболее распространенные побочные эффекты НПВП напрямую связаны с основным

механизмом действия препаратов данной группы, а именно с подавлением циклооксигеназа-1-зависимого синтеза простагландинов, т.е. являются класс-специфическими [2]. К этим побочным эффектам относятся поражение желудочно-кишечного тракта, нарушение агрегации тромбоцитов, функции почек, негативное влияние на систему кровообращения. В связи с этим большой интерес вызывает применение медленно действующих симптоматических средств, обладающих высокой безопасностью и потенциальным структурно-модифицирующим действием. К ним относят хондроитин сульфат (ХС), глюкозамин, диацереин, гиалуроновую кислоту, неомыляемые соединения авокадо/соевых бобов.

Наибольшим количеством доказательств клинической эффективности обладают структурные аналоги хряща – глюкозамин и ХС. Данные препараты внесены в рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) [3], обновленные Рекомендации Общества по изучению ОА (OARSI) 2010 г. по лечению ОА коленных и тазобедренных суставов [4], а также в алгоритм ведения больных ОА коленных суставов в реальной клинической практике, предложенный европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) в 2014 г. [5]. В нем подчеркивается важность сочетания медикаментозных и немедикаментозных методов лечения. Большое значение придается образовательным программам, которые ориентируют пациентов на изменение образа жизни, снижение избыточной массы тела

Отечественные исследования, посвященные препарату Артра® [25–28]					
Автор, год исследования	Продолжительность исследования	Локализация ОА	Препараты, суточная доза	Число больных	Результаты
Л.И.Алексеева, Н.В.Чичасова, О.И.Мендель и соавт., 2005	9 мес	Коленные суставы	Артра® + диклофенак 100 мг; диклофенак 100 мг	203; 172	Динамика WOMAC: снижение боли и утренней скованности после 1 мес и улучшение функционального состояния после 6 мес терапии у больных, получавших препарат Артра®, по сравнению с группой диклофенака ($p=0,0003$; 0,025 и 0,00001 соответственно). Сохранение эффекта через 3 мес после отмены терапии у больных основной группы. Снижение потребности в НПВП в основной группе (через 1 мес лечения диклофенак был отменен у 12,2%, через 4 мес – у 40%, а через 6 мес – у 60% больных). Нежелательные явления в основной группе выявлены у 2 пациентов, а в контрольной группе – у 35
М.С.Светлова, 2006	6 мес	Коленные суставы	Артра®	56	Уменьшение индекса WOMAC (боль), улучшение функции суставов у 88% больных, более выраженное при I и II стадиях ОА. Снизились (у 62%) либо полностью отпала (у 38% больных) потребность в НПВП
С.С.Родионова и соавт., 2016	3 мес	Коленные суставы	Артра®	3077 (многоцентровое)	56,2% больных получали НПВП. Снижение интенсивности боли на фоне приема препарата Артра® через 1 мес от начала терапии. Лечебный эффект увеличивался с длительностью приема препарата. Снижение потребности в НПВП спустя 1 мес на 6,8%, через 3 мес – на 37,3%
О.Ю.Майко и соавт., 2016	12 мес	Коленные, тазобедренные суставы	Артра®; Структурм	60; 60	Терапия обоими препаратами приводила к уменьшению болевого синдрома (боль по ВАШ в покое и при ходьбе), улучшению функционального состояния суставов (индексы Лекена, WOMAC) и качества жизни (EQ-5D). Снижение потребности в НПВП более чем на 50%. Нормализация параметров ультразвукового исследования в суставах у больных гонартрозом у 40–42,5%, коксартрозом – у 30% больных. Наибольшая эффективность лечения обоими препаратами была у больных гонартрозом I и II рентгенологической стадии при назначении препарата Артра®

(разгрузку суставов), занятие лечебной физкультурой, а также способствуют пониманию пациентом природы заболевания и механизмов разных методов лечения.

При сохранении суставных болей рекомендованы консультация физиотерапевта (использование брейсов, стелек), назначение парацетамола в дозе не более 3 г/сут и/или глюкозамина сульфата (ГС) и ХС (или их сочетания), локальных форм НПВП.

При неэффективности данных методов лечения рекомендуют пероральный прием НПВП. Следующим шагом усиления терапии является внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты и глюкокортикоидов. На последнем этапе консервативного лечения показано назначение слабых опиоидов или дулоксетина, при неэффективности которых решается вопрос о хирургическом лечении (эндопротезирование сустава или отдельных его частей).

Глюкозамин представляет собой моноаминосахарид, который синтезируется в организме из глюкозы посредством гексозаминного биосинтетического пути. В качестве лекарственных средств в основном используются ГС и глюкозамина гидрохлорид (ГГ). Экзогенный глюкозамин поступает в плазму крови и синовиальную жидкость [6], период его полувыведения составляет около 15 ч [7].

Предположительно основными механизмами действия являются противовоспалительные эффекты, связанные с подавлением экспрессии матричной РНК воспалительных медиаторов и матричных металлопротеиназ посредством влияния на нуклеарный фактор κB [8], а также усилением анаболических процессов [9], стимуляцией дифференцировки клеток [10] и антиоксидантными эффектами [11].

Клиническая эффективность глюкозамина была показана в многочисленных клинических испытаниях, вошедших в систематические обзоры и метаанализы [12, 13], включая Кохрановский обзор «Глюкозамин в лечении остеоартрита», содержащий публикации до января 2005 г. [14]. Также отмечен высокий уровень безопасности терапии ГА. Частота и характер побочных эффектов не отличались от плацебо, они встречались значительно реже, чем при приеме НПВП.

В другом систематическом обзоре 2005 г. [15], включавшем двойные слепые рандомизированные контролируемые испытания продолжительностью не менее 1 года, также отмечалось превосходство ГС над плацебо в отношении уменьшения болевого синдрома и улучшения подвижности суставов. При этом риск прогрессирования ОА снижался на 54%.

Интересными представляются данные 8-летнего наблюдения, оценка результатов которого проводилась через 5 лет после завершения исследований [16]. Из 414 пациентов 340 завершили курс лечения продолжительностью не менее 1 года (172 принимали ГС и 168 плацебо); 81% пациентов участвовал в отдаленном наблюдении. Оказалось, что относительный риск эндопротезирования коленных суставов для ГС на 57% меньше, чем для плацебо. Проведенный фармакоэкономический анализ показал, что прием ГС во время исследования приводил к значимо меньшим расходам на лечение в дальнейшем.

ХС представляет собой естественный хондроитин (полисахаридная молекула гликозаминогликана) с ковалентно присоединенным к нему сульфатом. Механизмы

действия ХС достаточно разнообразны и включают противовоспалительную, антиоксидантную активность, увеличение синтеза протеогликанов и гиалуроновой кислоты, что суммировано в обзоре N. Volpi (2006 г.) [17].

О клинической эффективности ХС свидетельствуют результаты метаанализа 7 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 703 больных с ОА крупных суставов, принимавших ХС (372 пациента) и плацебо (331 пациент) [18]. При анализе полученных данных установлено, что эффективность ХС превышает плацебо по таким показателям, как боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индекс Лекена и глобальная оценка результатов лечения больных.

В нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях было показано влияние ХС на динамику сужения суставной щели. Так, после 12 мес наблюдения у пациентов в группе плацебо наблюдалось прогрессирующее сужение суставной щели, чего не было отмечено на фоне терапии ХС [19]. В исследовании STORP [20] на фоне приема ХС выявлялось менее выраженное прогрессирующее сужение суставной щели по сравнению с плацебо. В данном исследовании также были продемонстрированы более значимый эффект ХС в отношении боли в суставах и хорошая переносимость препарата, сопоставимая с плацебо.

Весьма перспективной представляется комбинация ХС и глюкозамина. В работе M. Hochberg и соавт. [21] было показано, что клиническая эффективность данной комбинации сравнима с цефекоксибом после 6 мес терапии больных ОА коленных суставов. В нескольких исследованиях отмечено, что комбинация ХС и глюкозамина способна замедлять дальнейшее прогрессирующее ОА, согласно данным рентгенографии и магнитно-резонансной томографии [22–24]. В работе J. Raynaud и соавт. при проведении многофакторного анализа также обнаружено, что степень положительного влияния на хрящ была связана с длительностью лечения. Так, после 6 лет наблюдения наиболее выраженный протективный эффект выявлялся у пациентов, получавших комбинированную терапию ХС и глюкозаминам 2 года и более. Одним из таких комбинированных препаратов является Артра®, в состав которого входит 500 мг ХС и 500 мг глюкозамина гидрохлорида. Препарат назначают по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение первых 3 нед, далее по 1 таблетке в сутки до 6 мес. Полный клинический эффект препарата проявляется примерно к 3–4-му месяцу терапии, нарастает к 6-му месяцу и сохраняется еще в течение 3 мес после прекращения лечения.

В отечественной литературе встречается достаточно большое количество исследований, посвященных данному препарату (см. таблицу) [25–28]. Самым значительным из них является открытое рандомизированное исследование, проведенное в 7 крупных российских центрах (ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»; ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; ФГБОУ ВО «РостГМУ»; СПб ГБУЗ «КРБ №25»; ГБУЗ СО «Свердловская ОКБ №1»; ГУЗМ Новосибирска; ГОУ ДПО «Иркутский ГИУВ»).

Суммируя полученные отечественными исследователями данные, можно сделать вывод, что препарат Артра® уменьшает боль, улучшает функцию суставов и при систематическом приеме позволяет снизить дозу или даже полностью отказаться от приема НПВП. Артра® обладает хорошей безопасностью и переносимостью, а также способностью сохранять эффект после окончания терапии.

Литература/References

1. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; с. 326. / Revmatologija. Klinicheskie rekomendatsii. Pod red. E.L. Nasonova. M.: GEOTAR-Media, 2010; s. 326. [in Russian]
2. Насонов Е.Л. Ревматология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005; с. 264. / Nasonov E.L. Revmatologija. Klinicheskie rekomendatsii. M.: GEOTAR-Media, 2005; s. 264. [in Russian]

3. Jordan KM, Arden NK, Doherty M et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145–55.
4. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 476–99.
5. Bruyere O, Cooper C, Pelletier J-P et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally. A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44 (3): 253–63.
6. Persiani S, Rotini R, Trisolino G et al. Synovial and plasma glucosamine concentrations in osteoarthritic patients following oral crystalline glucosamine sulphate at therapeutic dose. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15 (7): 764–72.
7. Persiani S, Roda E, Rovati LC et al. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *Osteoarthritis Cartilage* 2005; 13 (12): 1041–9.
8. Derfoul A, Miyoshi AD, Freeman DE, Tuan RS. Glucosamine promotes chondrogenic phenotype in both chondrocytes and mesenchymal stem cells and inhibits MMP-13 expression and matrix degradation. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15 (6): 646–55.
9. Varghese S, Theprungsirikul P, Sahani S et al. Glucosamine modulates chondrocyte proliferation, matrix synthesis, and gene expression. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15 (1): 59–68.
10. Kim MM, Mendis E, Rajapakse N, Kim SK. Glucosamine sulfate promotes osteoblastic differentiation of MG-63 cells via anti-inflammatory effect. *Bioorg Med Chem Lett* 2007; 17 (7): 1938–42.
11. Mendis E, Kim MM, Rajapakse N, Kim SK. Sulfated glucosamine inhibits oxidation of biomolecules in cells via a mechanism involving intracellular free radical scavenging. *Eur J Pharmacol* 2008; 579 (1–3): 74–85.
12. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000; 283 (11): 1469–75.
13. Richey 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; 163 (13): 1514–22.
14. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (2): CD002946.
15. Poolsup N, Suthisitsang C, Channark P, Kittikuluth W. Glucosamine long-term treatment and the progression of knee osteoarthritis: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Pharmacother* 2005; 39 (6): 1080–7.
16. Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16 (2): 254–60.
17. Volpi N. Therapeutic applications of glycosaminoglycans. *Curr Med Chem* 2006; 13 (15): 1799–810.
18. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K et al. A Metaanalysis of Chondroitin Sulphate in the Treatment of Osteoarthritis. *J Rheum* 2000; 27: 205–11.
19. Uebelhart D, Malaise V, Marcolongo R et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage* 2004; 12: 269–76.
20. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: The study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2009; 60 (2): 524–33.
21. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J et al. MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (1): 37–44.
22. Fransen M, Agalliotis M, Nairn L et al. Glucosamine and chondroitin for knee placebo-controlled clinical trial evaluating osteoarthritis: a double-blind randomized single and combination regimens. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (5): 851–8.
23. Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (3): 547–56.
24. Raynaud JP, Pelletier JP, Abram F et al. Long-Term Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on the Progression of Structural Changes in Knee Osteoarthritis: Six-Year Followup Data From the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68 (10): 1560–6.

25. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Мендель О.И. и др. Рациональный выбор базисной терапии при остеоартрозе. Результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования препарата АРТРА® в России. РМЖ. 2005; 24: 1637–40. / Alekseeva L.I., Chichasova N.V., Mendel' O.I. i dr. Ratsional'nyi vybor bazisnoi terapii pri osteoartroze. Rezul'taty otkrytogo randomizirovannogo mnogotsentrovogo issledovaniia preparata ARTRA® v Rossii. RMZh. 2005; 24: 1637–40. [in Russian]
26. Светлова М.С. Эффективность препарата «Артра» в лечении остеоартроза (ОА). Научно-практич. ревматология. 2006; 2: 109. / Svetlova M.S. Effektivnost' preparata «Artra» v lechenii osteoartroza (OA). Nauchno-praktich. revmatologiya. 2006; 2: 109. [in Russian]
27. Родионова С.С., Еськин Н.А. комбинация хондроитина сульфата и глюкозамина (препарат Артра) для купирования боли и снижении потребления нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с I–II стадиями остеоартроза коленных суставов. Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. 2016; 1: 67–72. / Rodionova S.S., Es'kin N.A. kombinatsiia khondroitina sulfata i gliukozamina (preparat Artra) dlia kupirovaniia boli i snizhenii potrebleniia nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov u patsientov s I–II stadiami osteoartroza kolennykh sustavov. Khirurgiia. Zhurnal im. N.I.Pirogova. 2016; 1: 67–72. [in Russian]
28. Майко О.Ю., Савелова Е.Е. Клиническая эффективность хондроитин сульфата и его комбинации с глюкозамина гидрохлоридом при лечении гонартроза и коксартроза в условиях поликлиники. Клиническая геронтология. 2016; 22 (5–6): 18–25. / Maiko O.Yu., Savelova E.E. Klinicheskaia effektivnost' khondroitin sulfata i ego kombinatsii s gliukozamina gidrokhloridom pri lechenii gonartroza i koksartroza v usloviakh polikliniki. Klinicheskaia gerontologiya. 2016; 22 (5–6): 18–25. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Погожева Елена Юрьевна – канд. мед. наук, ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой»

Амирджанова Вера Николаевна – д-р мед. наук, ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: lifequality@yandex.ru