

Клиническая эффективность и динамика системного воспаления при использовании диацереина у пациентов с остеоартрозом; влияние ожирения

А.В. Курята, А.В. Черкасова

ГУ «Днепропетровская медицинская академия»

Цель: оценить клиническую эффективность препарата диацереин (Флексерин) у пациентов с остеоартрозом (ОА) коленных суставов и суставов других зон (суставы кистей рук и тазобедренные суставы) и его влияние на уровень системного воспаления, потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП), а также зависимость выраженности эффекта от наличия/отсутствия у пациента ожирения.

Материалы и методы. Исследование включало 40 пациентов с ОА, разделенных на 2 группы в соответствии со схемой лечения, сопоставимых по основным демографическим и клиническим характеристикам. Пациенты основной группы (n=20, средний возраст 57,4±1,84 года) в составе комплексной терапии получали препарат Флексерин в дозе 50 мг 1 раз в день в течение первых двух недель с последующим увеличением до 100 мг в сутки в 2 приема. Пациенты группы контроля (n=20, средний возраст 54,7±1,44 года) получали только симптом-модифицирующие препараты: анальгетики и НПВП. Срок наблюдения составил 2 мес.

Результаты. В исследовании был продемонстрирован достоверный эффект влияния терапии Флексерином на болевой синдром и функциональную подвижность суставов у пациентов с ОА.

В соответствии с индексом WOMAC в основной группе болевой синдром уменьшился на 28,5% (p<0,05), ограничение подвижности – на 32,4% (p<0,05), затруднение повседневной активности – на 25,6% (p<0,05). При этом наличие ожирения у пациентов с ОА ассоциировалось с менее выраженным ответом в отношении функциональной подвижности (ограничение подвижности и затруднение повседневной активности) по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Было продемонстрировано достоверное (p<0,05) снижение интенсивности болевого синдрома по ВАШ, при этом анальгетический эффект со стороны коленных суставов развивался уже к первому месяцу приема Флексерины. У пациентов с ОА на фоне ожирения к концу исследования отмечено более выраженное снижение интенсивности боли по ВАШ в коленных суставах в покое – 27,2% (p<0,05) и при нагрузке – 24,4% (p<0,05) с некоторым отставанием эффекта по другим суставным зонам. При этом в группе контроля не отмечали достоверных изменений изучаемых показателей. Уменьшение проявлений системного воспаления к концу второго месяца наблюдения зарегистрировано в обеих группах наблюдения, более выраженное среди пациентов основной группы. В ходе исследования продемонстрировано достоверное (p<0,05) улучшение функционального статуса и качества жизни по шкале HAQ – в основной группе на 46,5%, в группе контроля – на 18,2% по сравнению с исходными значениями. При этом анализ внутри основной группы показал, что максимальный эффект наблюдался среди пациентов с ОА коленных суставов, по сравнению с пациентами с ОА других зон и ОА + ожирение. Среди пациентов основной группы необходимость в ежедневном использовании

НПВС снизилась на 20% по сравнению с исходными данными на фоне увеличения приверженности к получаемой терапии. К концу исследования продемонстрировано достоверное снижение уровня тревожно-депрессивных расстройств (шкала HADS) (p<0,05) в основной группе, в то время как в группе контроля отмечалась некоторая положительная тенденция в снижении уровня тревоги при неизменном уровне депрессии.

Выводы. В ходе исследования продемонстрирована клиническая эффективность Флексерины в отношении уменьшения болевого синдрома (в покое и при нагрузке) и системного воспаления, улучшения функциональной подвижности суставов на фоне снижения потребности в дополнительном использовании НПВП, улучшения приверженности пациентов к терапии и снижения уровня тревожно-депрессивных расстройств. При этом наличие ожирения у пациентов с ОА может рассматриваться как фактор, замедляющий и снижающий эффективность ответа на фармакологическое лечение ОА, подчеркивая актуальность нефармакологических методов лечения (борьба с избыточной массой тела), чему уделяется особое внимание в международных рекомендациях по лечению ОА.

Ключевые слова: остеоартроз, лечение остеоартроза, модифицирующие препараты замедленного действия, диацереин, Флексерин, ожирение.

«В то время как заболевания со смертельным исходом в основном привлекают публичное внимание, мышечно-скелетные, или ревматические, болезни, являясь основной причиной заболеваемости во всем мире, оказывая значительное воздействие на здоровье и качество жизни и нанося огромный ущерб системе здравоохранения, не столь популярны среди политических деятелей, правительств и государственных органов здравоохранения» – так подчеркнула значимость проблемы заболеваний опорно-двигательного аппарата и недостаточное внимание, уделяемое данному вопросу, генеральный директор ВОЗ госпожа Гро Харлем Брундтланд, открывая рабочее совещание ВОЗ по глобальной оценке бремени болезней костно-мышечной системы (Женева, январь 2000 г.).

Остеоартроз наряду с остеопорозом, болью в нижней части спины, ревматоидным артритом и травматическими повреждениями отнесен организацией Международной Декады Костей и Суставов (The Bone and Joint Decade 2000–2010) к заболеваниям с наиболее важным медико-социальным значением [6]. По статистике около 10–12% населения земного шара предъявляют жалобы на боль в суставах различной локализации.

Остеоартроз (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондрального участка кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, периапартулярной

Характеристика пациентов двух групп наблюдения

Параметры	Группа	
	Основная, n=20	Контрольная, n=20
Пол, n	Мужчины – 3 Женщины – 17	Мужчины – 4 Женщины – 16
Возраст, лет	57,4±1,84	54,7±1,44
Вес, кг	89,9±5,2	88±4,84
Рост, см	167,7±2,4	170,9±2,68
ИМТ, 18,5 - 29,9 кг/м ²	11 (55%) 25,8±0,79	10 (50%) 26,3±1,13
ИМТ, ≥ 30 кг/м ²	9 (45%) 34,5±1,49	10 (50%) 32,3±1,87
Изолированная форма ОА (коленные суставы)	16 (80%)	17 (85%)
ОА коленных суставов + другие зоны	4 (20%)	3 (15%)
Рентгенологическая стадия ОА по Kellgren–Lawrence		
I	8 (40%)	6 (30%)
II	10 (50%)	12 (60%)
III	2 (10%)	2 (10%)
Функциональная недостаточность суставов		
I	6 (30%)	7 (35%)
II	10 (50%)	10 (50%)
III	4 (20%)	3 (15%)

Примечание. Статистическая значимость различий во всех случаях $p < 0,05$.

ных мышц [2]. ОА является наиболее частым заболеванием суставов, частота которого напрямую связана с возрастом и имеет очевидные гендерные отличия: у лиц до 50 лет распространенность ОА выше у мужчин, у лиц старше 50 лет – у женщин, с превалированием ОА коленных суставов, суставов кисти и стопы. Так, максимальная распространенность ОА отмечается в группе лиц старше 60 лет – 50% и составляет лишь 1% у лиц до 30 лет [6]. Приблизительно у 30–40% населения в возрасте 70 лет выявляют поражение коленных суставов, при этом рентгенологические признаки ОА выявляют значительно чаще, чем клинические. Так, лишь одна треть пациентов старше 60 лет с рентгенологическими признаками ОА коленных суставов отмечает наличие клинических симптомов [8].

Учитывая прогнозы проспективных демографических исследований, число лиц старше 50 лет может удвоиться уже к 2020 г. Таким образом, становится очевидным, что заболевания опорно-двигательного аппарата занимают все больший удельный вес в структуре заболеваемости, значительно снижая уровень качества жизни пациентов в связи с наличием постоянной боли, нарушением функциональной активности, потерей свободы перемещения, что отягощает не только самого больного, но и членов его семьи, и общества в целом. Именно поэтому вопросы профилактики и лечения данного заболевания приобретают особую актуальность.

ОА относится к группе заболеваний с высоким специфическим индексом счета болезней («Specific disease morbidity counts»), сочетаясь зачастую с 5–6 другими нозологиями, наиболее часто – с артериальной гипертензией (52%), остеопорозом (21%), сахарным диабетом (СД) 2-го типа (15%) и ожирением [1]. Многочисленные клинико-эпидемиологические исследования также продемонстрировали наличие тесной связи между хроническим болевым синдромом и психоэмоциональными нарушениями, такими, как тревога, депрессия, апатия, утомление и астения, раздражительность, бессонница [5].

Последние десятилетия ознаменовались значительным прогрессом в изучении патогенеза ОА, в частности, пересмотрена позиция в отношении метаболической функции суставного хряща. Одним из ключевых медиаторов воспаления и дегенерации хряща является провоспалительный цитокин интерлейкин-1 (IL-1), повышающий синтез целого ряда про-

теолитических ферментов – матриксной протеиназы, вызывающей дегенерацию коллагена и протеогликанов хряща. В настоящее время известно, что повышение концентрации протеогликанов, синтезируемых хондроцитами, свидетельствует о повышении функциональной активности клеток хряща, а их разрушение запускает иммунологическую воспалительную реакцию, приводящую к активации лизосомальных ферментов, вызывающих дальнейшую дегенерацию хряща [3, 10]. Костное ремоделирование при ОА можно рассматривать, скорее, как вторичный процесс, возникающий в ответ на деструкцию лежащего выше хряща.

Современная концепция лечения ОА направлена на уменьшение или полное купирование боли и воспаления в суставах, улучшение их функций, ограничение прогрессирования заболевания, и, как следствие, улучшение качества жизни больных. Медикаментозная терапия ОА включает два основных класса препаратов: симптоматические препараты немедленного действия и модифицирующие препараты замедленного действия, направленные на предупреждение дегенерации хряща и обладающие длительным хондромодифицирующим действием [7]. Симптоматические препараты замедленного действия для лечения пациентов с ОА (англ. – SYSADOA) – генерическое название группы, включающей глюкозамина сульфат и его производные, хондроитина сульфат и диацереин. Диацереин обладает анальгетическим, антипиретическим и противовоспалительным действием, основанным на его антикатаболическом и проанальгетическом эффектах в отношении хряща, и прописан как препарат выбора для лечения гонартроза в рекомендациях EULAR и ACR [12, 13].

На сегодняшний день клиническая эффективность и безопасность диацереина у пациентов с ОА имеет достаточную весомую доказательную базу – проведено 31 клиническое исследование (7 плацебо-контролируемых исследований, 12 – с активным контролем лекарства, 4 – плацебо-контролируемых с активным контролем лекарства и 8 – неконтролируемых) с участием более 6000 пациентов [2, 4].

Особый интерес среди них представляют 2 исследования под руководством T.S. Fidelix (2006) и M. Dougados (2001) [11]. В рандомизированном многоцентровом двойном сле-

Клинический протокол исследования

Показатели	Визит 1	Визит 2 (2 нед)	Визит 3 (8 нед)
АД	+	+	+
Масса тела	+	-	+
Рост	+	-	+
ИМТ	+	-	+
Окружность талии	+	-	-
ВАШ (коленные суставы): • в покое • при нагрузке	+	+	+
ВАШ (другие суставы – тазобедренные, кисти): • в покое • при нагрузке	+	+	+
Шкала WOMAC	+	+	+
НАQ	+	-	+
Опросник по НПВП	+	+	+
Опросник Мориски-Грина («4 балла» – комплаентные пациенты», «3 балла» – недостаточно комплаентные, «≤2 балла» – некомплаентные пациенты)	+	-	+
Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)	+	-	+
ОАК	+	+	+
СРП, мг/л	+	+	+
АЛТ, АСТ, ЕД/л	+	+	+
Креатинин, мкмоль/л	+	+	+
Мочевина, ммоль/л	+	+	+
Билирубин, мкмоль/л – общий – прямой	+	+	+
Рентген коленных суставов и других пораженных зон	+	-	-

Таблица 3

Зависимость динамики индекса WOMAC у пациентов на фоне терапии Флексерином исходя из локализации ОА и наличия ожирения

Критерий оценки	ОА коленных суставов, n=9	Генерализованный ОА (суставы кисти, тазобедренные суставы), n=11	ОА + ожирение, n=8
<i>Болевой синдром</i>			
До лечения	26±1,1	28,4±1,1	26,63±1,41
После лечения	19,11±0,98	19,4±1,25	19,5±1,12
Суммарный эффект	↓ на 26,5%	↓ на 31,7%	↓ на 26,8%
<i>Ограничение подвижности</i>			
До лечения	8,33±0,4	8,4±0,45	8,25±0,44
После лечения	5,67±0,59	5,8±0,65	6,25±0,52
Суммарный эффект	↓ на 32%	↓ на 31%	↓ на 24,2%
<i>Затруднение повседневной активности</i>			
До лечения	82,78±2,04	90±3,1	85,5±2,92
После лечения	62,78±1,75	64,8±3,99	65,25±2,47
Суммарный эффект	↓ на 24,2%	↓ на 28%	↓ на 23,7%

Примечание. Статистическая значимость различий между группами p<0,05, внутри групп – p<0,01.

пом плацебо-контролируемом исследовании ECHODIAN M. Dougados и соавторы (2001) оценивали структурно-модифицирующее действие диацереина у пациентов с первичным коксартрозом (n=507). Полученные результаты продемонстрировали замедление рентгенологической прогрессии ОА в группе диацереина по сравнению с группой плацебо. В расширенной группе испытуемых разница между группами была более существенной, рентгенографическая прогрессия – 47,3% в группе диацереина по сравнению с 62,3% в плацебо-группе (p=0,007). В исследовании T.S. Fidelix и соавторов

(2006), включавшем 2069 участников, установлен статистически значимый эффект диацереина по сравнению с плацебо. Участники исследования (1228 человек) были оценены по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (0–100 мм), в соответствии с чем были получены статистически значимые различия в пользу диацереина –5,16 (95% доверительный интервал –9,75; –0,57). Также было продемонстрировано статистически значимое замедление рентгенологической прогрессии сужения суставной щели у пациентов с ОА тазобедренного сустава на фоне использования диацереина [2].

Таблица 4

Динамика изменения выраженности боли в покое и при нагрузке по ВАШ у пациентов обеих групп за период наблюдения

ВАШ, баллы	Основная группа, n=20			Группа контроля, n=20		
	1-й день	1 мес	2 мес	1-й день	1 мес	2 мес
Коленные суставы в покое	3,20±0,5	2,5±0,33*	2,3±0,26	3,4±0,59	3,5±0,59	4,00±0,57
Коленные суставы при нагрузке	5,00±0,35	4,1±0,31	3,8±0,25**	5,1±0,51	5,5±0,53	5,8±0,44
Другие суставы в покое	3,00±0,63	2,5±0,53	2,3±0,45**	2,9±0,40	3,4±0,42	4,0±0,52
Другие суставы при нагрузке	5,4±0,81	4,3±0,6*	3,8±0,47	5,6±0,89	5,6±0,85	6,0±0,77

Примечания: * – p<0,01 – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой;
** – p<0,05 – статистическая значимость различий до и после лечения.

Таблица 5

Динамика изменения болевого синдрома (ВАШ – покой и физическая нагрузка) у пациентов основной группы на фоне ожирения

Критерий оценки	ВАШ – коленные суставы в покое, баллы	ВАШ – коленные суставы при нагрузке, баллы	ВАШ – другие суставы в покое, баллы	ВАШ – другие суставы при нагрузке, баллы
До лечения	3,2±0,5	5,0±0,35	3,0±0,63	5,4±0,81
После лечения	2,33±0,28	3,78±0,27*	2,56±0,42	4,22±0,3*
Суммарный эффект	↓ на 27,2 %	↓ на 24,4%	↓ на 14,7%	↓ на 21,9%

Примечание. * – p<0,05 – статистическая значимость различий до и после лечения.

Диациреин представляет собой ацетилированную форму реина с оригинальным механизмом действия, отличающего его от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Свое действие диациреин оказывает благодаря ингибированию синтеза и активности IL-1, (Moldovan F. et al., 2000), IL-1-индуцируемого NO (Pelletier J.P. et al., 1998), различных свободных радикалов кислорода (Schengen R.N. et al., 1988), продукции MMPs (Pelletier J.P. et al., 1998), апоптоза хондроцитов (Pelletier J.P. et al., 2003), стимулирует продукцию TIMPs (фактор ингибирования металлопротеаз) (Sanchez C. et al., 2003). Наряду с этим диациреин обладает доказанными проанаболическими свойствами – стимулирует синтез факторов роста TGF-β и IGF (Felisaz N. et al., 1999), экстрацеллюлярных компонентов матрикса: протеогликанов (Yaron M. et al., 1999), аггрекана (Sanchez C. et al., 2003), гиалуроновой кислоты, коллагена II типа (Martin G. et al., 2003), даже в присутствии IL-1.

Регуляция синтеза цитокинов и их активности на фоне ингибирования свободных радикалов играет ключевую роль

в сохранении хряща и восстановлении гомеостаза в суставе. Таким образом, нейтрализация цитокинов и свободных радикалов в сочетании со стимуляцией факторов роста хряща является перспективным подходом к процессу контроля за повреждением хряща при ОА.

Благодаря отсутствию ингибирующего эффекта на простагландины диациреин не обладает гастро-, кардио- и нефротоксическим действием, что позволяет использовать его в качестве противовоспалительного препарата для лечения ОА у пациентов с сопутствующей патологией и высокими рисками развития приведенных побочных явлений.

Цель исследования: оценка клинической эффективности препарата диациреин (Флекперин) у пациентов с ОА коленных суставов и суставов других зон (суставы кистей рук и тазобедренные суставы) и его влияния на уровень системного воспаления, потребности в НПВП, а также зависимости выраженности эффекта от наличия/отсутствия у пациента ожирения.



Рис. 1а. Динамика изменения индекса WOMAC у пациентов основной группы (n=20) на фоне приема Флекцерина (* – достоверность различия показателей до и после лечения (p>0,05))

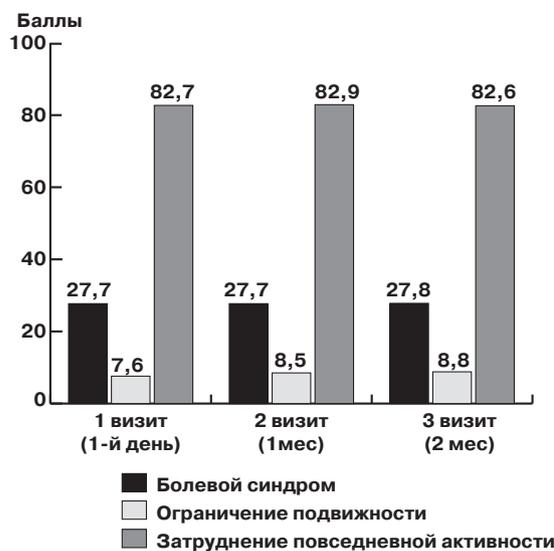


Рис. 1б. Динамика изменения индекса WOMAC у пациентов группы контроля (n=20) (* – достоверность различия показателей до и после лечения (p<0,05))

Таблица 6

Взаимосвязь снижения индекса HAQ-ID у пациентов основной группы в зависимости от локализации ОА и наличия ожирения

Критерий оценки	ОА коленных суставов, n=9	Генерализованный ОА других зон (суставы кисти, тазобедренные суставы), n=11	ОА + Ожирение, n=8
До лечения	1,24±0,01	1,4±0,1**	1,26±0,08
После лечения	0,58±0,07*	0,87±0,1*	0,76±0,1**
Суммарный эффект	↓ на 53,1%	↓ на 38,6%	↓ на 39,7%

Примечания: * – p<0,05 – достоверность различий внутри группы; ** – p<0,01 – достоверность различий между группами.

Таблица 7

Показатели потребности пациентов в дополнительном использовании НПВП в начале и конце исследования

Показатели	Основная группа, n=20		Контрольная группа, n=20	
	Первый визит	Последний визит	Первый визит	Последний визит
Ежедневно	10 (50%)	6 (30%)	9 (45%)	8 (40%)
2–3 раза в неделю	6 (30%)	6 (30%)	5 (25%)	7 (35%)
По потребности	4 (20%)	8 (40%)	6 (30%)	5 (25%)

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью оценки клинической эффективности препарата Флексерин (ПАО «Киевский витаминный завод») было проведено открытое сравнительное клиническое исследование пациентов с ОА. Диагноз «Остеоартроз» был установлен в соответствии с критериями ACR 1987 г. согласно приказу Министерства здравоохранения Украины от 12.10.2006 г. № 676 [9]. Исследование проводили на базе отделения ревматологии Областной Днепропетровской клинической больницы им. И.И. Мечникова после получения информированного согласия больных в соответствии с Хельсинской декларацией. Все пациенты (n=40), принявшие участие в исследовании, случайным образом были разделены на 2 группы в соответствии со схемой лечения, сопоставимые по основным демографическим и клиническим характеристикам (табл. 1). Пациенты основной группы (n=20) в составе комплексной терапии получали препарат Флексерин в дозе 50 мг 1 раз в день в течение первых двух недель с последующим увеличением до 100 мг в сутки в 2 приема. Назначение НПВП допускалось по потребности самим пациентом с оценкой количества медикаментов. Пациенты группы контроля (n=20) получали только симптом-модифицирующие препараты: анальгетики и НПВП. Местная терапия на коленные суставы исключалась. Срок наблюдения составил 2 мес. В основной группе также проводили субанализ полученных данных в зависимости от наличия ожирения и локализации поражения ОА. Распределение пациентов в зависимости от локализации ОА проводили согласно последним рекомендациям Международного общества по изучению ОА (The Osteoarthritis Research Society International, OARSI) 2014 г. [14].

Критериями включения в исследование были: ОА I–III ст. (согласно Kellgren–Lawrence), наличие ожирения (ИМТ ИМТ ≥30 кг/м²), возраст 40–75 лет, информированное согласие пациента.

Критериями исключения из исследования были:

- ОА IV ст.
- остеопороз I типа
- использование симптоматических препаратов замедленного действия в течение последних трех месяцев (глюкозамин сульфат, хондроитин сульфат)
- любые внутрисуставные инъекции <6 мес
- СД I типа
- другие заболевания, сопровождающиеся костно-хрящевой резорбцией, в том числе заболевания крови
- онкологические заболевания
- гемодинамические значимые аритмии и пороки сердца
- острая сердечно-сосудистая патология
- заболевания кишечника (колит, энтерит)

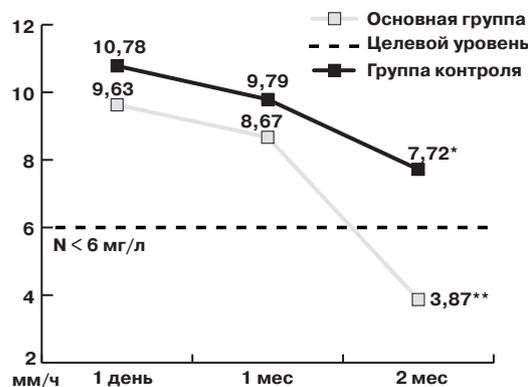


Рис. 2. Динамика изменений показателей СРП у пациентов обеих групп наблюдения за период исследования

(* – p<0,05 – достоверность различий внутри группы; ** – p<0,01 – достоверность различий между группами)

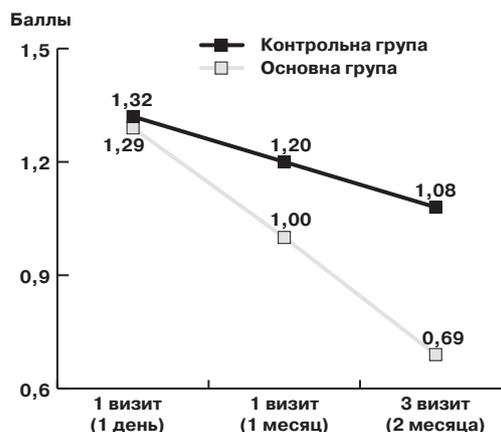


Рис. 3. Динамика изменения индекса HAQ-ID в ходе исследования в двух группах

(* – p<0,05 – достоверность различий внутри группы; ** – p<0,01 – достоверность различий между группами)

- СКФ ниже 60 мл/мин на 1,73 м²
- нарушение функции щитовидной железы (гипо-, гипертиреоз).

Клинический протокол исследования включал проведение общеклинического обследования, рентгенографии суставов с

Таблица 8

Динамика изменения уровня тревожно-депрессивных расстройств на фоне лечения в обеих группах (анкета HADS)

Критерии оценки	Основная группа, n=20		Группа контроля, n=20	
	1-й день	2 мес	1-й день	2 мес
<i>Тревога</i>				
«Норма»	12 (60%)	16 (80%)	13 (65%)	14 (70%)
«Субклинически выраженная»	7 (35%)	4 (20%)	7 (35%)	6 (30%)
«Клинически выраженная»	1 (5%)	0	0	0
<i>Депрессия</i>				
«Норма»	15 (75%)	18 (90%)	16 (80%)	16 (80%)
«Субклинически выраженная»	5 (25%)	2 (10%)	4 (20%)	4 (20%)
«Клинически выраженная»	0	0	0	0

Таблица 9

Динамика изменения биохимических показателей в обеих группах наблюдения

Показатели	Группа контроля, n=20			Основная группа, n=20		
	1-й день	1 мес	2 мес	1-й день	1 мес	2 мес
АлАТ	24,8±2,38	25,1±2,42	24,8±2,33	25,3±2,27	23,54±2,28	23,79±2,09
АсАТ	22,2±1,88	22,1±1,98	22,2±1,9	24,49±2,10	22,10±2,11	21,52±2,03
Билирубин						
– общий	10,9±2,54	10,6±2,4	10,5±2,35	11,5±1,1	11,3±1,09	11,2±1,1
– прямой	3,33±0,65	3,2±0,62	3,18±0,61	3,13±0,21	3,1±0,23	2,9±0,22
Креатинин	67,9±3,67	65,8±3,48	65,9±4,1	72,8±2,63	72,4±2,59	71,9±2,01
Мочевина	6,1±0,4	5,8±0,36	5,95±0,4	6,3±0,35	6,27±0,38	6,23±0,37

Таблица 10

Оценка эффективности лечения врачом/пациентом

Оценка лечения	Группа наблюдения, n=20		Группа контроля, n=20	
	Врач	Пациент	Врач	Пациент
Отлично	4 (20%)	6 (30%)	4 (20%)	4 (20%)
Хорошо	14 (70%)	10 (50%)	12 (60%)	9 (45%)
Удовлетворительно	2 (10%)	4 (20%)	4 (20%)	7 (35%)

определением рентгенологической стадии заболевания. Оценку эффективности Флексерина проводили в соответствии с общепринятыми критериями оценки препаратов при ОА: индекс WOMAC, оценка болевого синдрома в покое и при нагрузке по ВАШ, потребность в НПВП, оценка эффективности лечения врачом и больным. Степень нарушения функции суставов оценивали по опроснику HAQ-ID, степень тревоги и депрессии – по шкале HADS, приверженность пациентов к лечению – по опроснику Мориски–Грина (табл. 2).

Безопасность препарата оценивали по динамике показателей биохимического анализа крови (аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), щелочная фосфатаза, билирубин, креатинин, мочевина), а также по жалобам, ассоциированным с побочными эффектами препаратов.

Статистический анализ проводили с помощью «Microsoft Excel 2010» (Microsoft), «STATISTICA for Windows 7.0» (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде $n, M \pm m$, где n – количество наблюдений, M – среднее, m – стандартное отклонение. Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента для непараметрических данных. Критическое значение уровня значимости (p) $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании был продемонстрирован достоверный эффект влияния терапии Флексерином на болевой синдром и функциональную подвижность суставов у пациентов с ОА. Так, в основной группе анальгетический эффект

был достоверно выше, чем в группе контроля. В соответствии с индексом WOMAC болевой синдром уменьшился на 28,5% ($p < 0,05$), ограничение подвижности – на 32,4% ($p < 0,05$), затруднение повседневной активности – на 25,6% ($p < 0,05$) (рис. 1А). При этом максимальное уменьшение болевого синдрома и затруднения повседневной активности наблюдались у пациентов с генерализованным ОА, снижение ограничения подвижности – среди пациентов с ОА коленных суставов. Среди пациентов, получавших Флексерин, была оценена взаимосвязь выра-

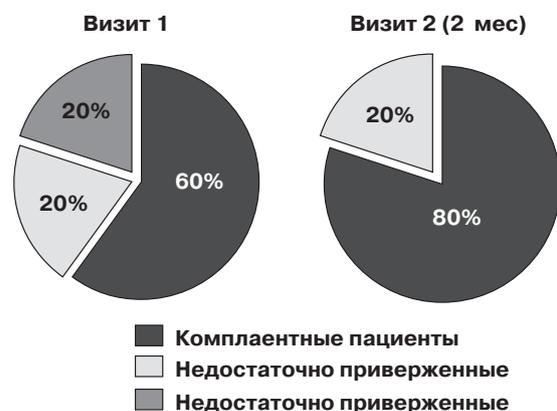


Рис. 4. Динамика изменения приверженности пациентов к терапии на фоне лечения Флексерином

женности ответа на терапию в зависимости от локализации ОА и наличия у пациентов ожирения (табл.3). Так, был продемонстрирован сопоставимый эффект в отношении уменьшения болевого синдрома, ограничения подвижности суставов и затруднения повседневной активности у пациентов с ОА коленных суставов, генерализованным ОА и сочетанием ОА с ожирением. При этом наличие ожирения у пациентов с ОА ассоциировалось с менее выраженным ответом в отношении функциональной подвижности (ограничение подвижности и затруднение повседневной активности) по сравнению с пациентами с нормальной массой тела.

В группе контроля динамика изменения индекса WOMAC по сравнению с исходными значениями не наблюдали (рис. 1Б).

Интенсивность болевого синдрома по ВАШ (боль в покое и боль при физической нагрузке) в основной группе, получавшей Флекцерин, продемонстрировала достоверное снижение ($p<0,05$) по сравнению с исходными значениями. Так, индекс ВАШ коленных суставов в покое и при нагрузке снизился на 28,1% и 24% соответственно, других суставных зон в покое и при нагрузке – на 23,3% и 29,6% соответственно (табл. 4).

Полученные результаты позволяют говорить о том, что анальгетический эффект Флекцерина развивается уже к первому месяцу приема, в первую очередь со стороны коленных суставов. Дальнейшее применение препарата ведет к нарастанию обезболивающего эффекта в отношении других суставных зон, уменьшению болевого синдрома при физической нагрузке, а также улучшению функционального состояния суставов. У пациентов с ОА на фоне ожирения к концу исследования отмечено более выраженное уменьшение боли по ВАШ в коленных суставах в покое – 27,2% ($p<0,05$) и при нагрузке – 24,4% ($p<0,05$) с некоторым отставанием эффекта по другим суставным зонам (табл. 5).

При этом в группе контроля не отмечали достоверных изменений изучаемых показателей (см. табл. 4).

Зарегистрировано уменьшение проявлений системного воспаления к концу второго месяца наблюдения среди пациентов обеих групп наблюдения, более выраженное в группе пациентов, получавших Флекцерин (рис. 2). Так, к концу исследования в основной группе отмечалось достоверное снижение концентрации С-реактивного протеина (СРП) на 62,8% ($p<0,01$), в контрольной – исходный показатель СРП снизился лишь на 28,4% ($p<0,01$).

Оценка динамики улучшения функционального статуса и качества жизни по шкале HAQ-ID продемонстрировала достоверное ($p<0,05$) улучшение данного показателя по сравнению с исходными значениями (рис. 3). Так, в соответствии с полученными данными отмечалось практически двухкратное снижение значения HAQ в основной группе на фоне лечения Флекцерином (с исходного 1,29 до 0,69 в конце исследования). В группе контроля динамика данного показателя была ниже – уменьшение на 18,2% по сравнению с исходным значением.

При этом анализ внутри основной группы показал, что максимальный эффект наблюдался у пациентов с ОА коленных суставов по сравнению с пациентами с ОА других зон и ОА + ожирение (табл. 6).

Отмечена положительная динамика снижения потребности в дополнительном использовании НПВП у пациентов, получавших Флекцерин. Так, по сравнению с исходным использованием препаратов НПВП количество пациентов, применявших НПВП ежедневно, снизилось на 20% (табл. 7).

Анкетирование пациентов по опроснику Мориски–Грина (степень приверженности к терапии) в начале и конце исследования, показало положительную динамику среди пациентов получавших Флекцерин, в отношении повышения

приверженности к терапии. Так, в основной группе к концу исследования количество пациентов, приверженных к терапии, увеличилось на 20% по сравнению с исходными данными. В контрольной группе за период исследования уровень комплаентности практически не изменился (рис.4).

Параллельно с динамикой изменения болевого синдрома оценивали уровень тревожно-депрессивных расстройств, нередко развивающихся у пациентов с ОА на фоне хронического болевого синдрома. Так, по шкале HADS в группе пациентов, получавших Флекцерин, к концу исследования зарегистрировано достоверное ($p<0,05$) снижение уровня тревоги (в 1,5 раза) и депрессии (в 2 раза) по сравнению с исходными данными. В группе контроля отмечалась некоторая положительная тенденция в снижении уровня тревоги, в то время как уровень депрессии остался неизменным (табл. 8).

За период наблюдения в обеих группах не зарегистрировано каких-либо значимых изменений в показателях, оценивающих функцию печени и почек, требующих снижения дозы препарата или его отмены (табл. 9).

Среди побочных эффектов в группе пациентов, получавших Флекцерин, у 2 пациентов (10%) имела место диарея, 3 (15%) – предъявляли жалобы на изжогу, 1 (5%) – на тошноту на 2-й неделе лечения, 12 пациентов отмечали изменение окраски мочи на фоне проводимой терапии, о чем были предупреждены заранее; изменений в анализах мочи не выявлено. Указанные выше симптомы, скорее всего, были связаны с сопутствующим приемом НПВП, так как вскоре самостоятельно исчезли после их отмены. В группе контроля 5 (25%) пациентов в ходе исследования предъявляли жалобы на различные проявления диспепсии (отрыжка воздухом, изжога, тошнота, боль в эпигастрии, ощущение тяжести в животе), исчезнувшие после смены НПВП или дополнительного назначения блокатора протонной помпы.

Оценивая эффект проведенного лечения, большинство пациентов как основной, так и контрольной группы расценили эффект от проведенного лечения как «хороший» (50% и 45% соответственно), что совпало с врачебной интерпретацией эффекта проведенной терапии (табл. 10).

Таким образом, в ходе исследования продемонстрирована клиническая эффективность Флекцерина в отношении: уменьшения болевого синдрома (в покое и при нагрузке) и системного воспаления, улучшения функциональной подвижности суставов, что также ассоциировалось со снижением потребности в дополнительном использовании НПВП, улучшением приверженности пациентов к терапии и снижением уровня тревожно-депрессивных расстройств. При этом, как показали результаты нашего исследования, наличие ожирения у пациентов с ОА можно рассматривать как фактор, замедляющий и снижающий эффективность ответа на фармакологическое лечение ОА, подчеркивая актуальность нефармакологических методов лечения (борьба с избыточной массой тела), чему уделяется особое внимание в международных рекомендациях по лечению ОА.

ВЫВОДЫ

1. Использование диацереина (Флекцерина) при остеоартрозе (ОА) продемонстрировало положительную клиническую эффективность: анальгетический эффект со стороны коленных суставов развивался с первого месяца лечения с последующим улучшением функционального состояния суставов и потенцирования обезболивания в других суставных зонах. Наличие ожирения у пациентов с ОА не влияло на выраженность анальгетического эффекта со стороны коленных суставов при лечении Флекцерином. Более низкая клиническая эффективность наблюдалась при ОА со стороны тазобедренных суставов и суставов кистей рук при ожирении по сравнению с лицами с нормаль-

ной массой тела. Улучшение клинической картины ассоциировалось с достоверной позитивной динамикой психоэмоционального состояния пациентов: уменьшением уровня тревоги и депрессии.

2. Использование симптоматического препарата замедленного действия Флексерин обуславливало достоверное уменьшение проявлений системного воспаления (62,8 % среди пациентов, получающих Флексерин, и 28,4% в груп-

пе контроля) с достижением референтного нормального уровня к концу наблюдения в группе исследования.

3. При включении Флексерина в комплексную терапию ОА наблюдалось достоверное снижение количества использования НПВП, что ассоциировалось с улучшением комплаенса и характеризовалось положительной оценкой проводимого лечения со стороны пациента. Препарат продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность со стороны биохимических маркеров.

Клінічна ефективність та динаміка системного запалення при використанні діацереїну у пацієнтів з остеоартрозом; вплив ожиріння О.В. Курята, Г.В. Черкасова

Мета: оцінити клінічну ефективність препарату діацереїн (Флексерин) у пацієнтів з остеоартрозом (ОА) колінних суглобів та інших зон (ОА суглобів кистей та кульшових суглобів), його вплив на рівень системного запалення, потребу в нестероїдних протизапальних засобах, а також залежність одержаного клінічного ефекту від наявності у пацієнта ожиріння.
Матеріали та методи. У дослідженні прийняли участь 40 пацієнтів з ОА, які були розділені на 2 групи згідно зі схемою лікування. Пацієнти обох груп спостереження були порівняні за основними демографічними та клінічними характеристиками. Пацієнти основної групи (n=20, середній вік 57,4±1,84 року) у складі комплексної терапії отримували препарат Флексерин у початковій дозі 50 мг на добу протягом перших двох тижнів з подальшим збільшенням дози до 100 мг на добу. Пацієнти групи контролю (n=20, середній вік 54,7±1,44 року) отримували лише симптомомодифікуючі препарати: анальгетики та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Термін спостереження склав 2 міс.

Результати. У дослідженні був продемонстрований достовірний ефект терапії Флексерином щодо зниження больового синдрому та покращення функціональної рухливості суглобів у пацієнтів з ОА. Згідно з індексом WOMAC серед пацієнтів основної групи больовий синдром знизився на 28,5% (p<0,05), обмеження рухливості – на 32,4% (p<0,05), утруднення в повсякденній діяльності – на 25,6% (p<0,05). При цьому ожиріння у пацієнтів з ОА асоціювалося з менш вираженим ефектом по відношенню до покращення функціональної рухливості (обмеження рухливості та утруднення в повсякденній діяльності) у порівнянні з пацієнтами з ОА та нормальною масою тіла. Було продемонстровано достовірне (p<0,05) зниження інтенсивності больового синдрому згідно ВАШ, при цьому анальгетичний ефект зі сторони колінних суглобів спостерігався вже на першому місяці лікування Флексерином. Серед пацієнтів з ОА та ожирінням продемонстровано більш виражений ефект щодо зниження інтенсивності больового синдрому по ВАШ колінних суглобів у спокої – 27,2% (p<0,05) та при фізичному навантаженні – 24,4% (p<0,05). Натомість у групі контролю не було виявлено достовірних змін розглянутих показників. Зниження рівня системного запалення к завершеному другому місяцю спостереження було продемонстровано в обох групах спостереження, більш виражене серед пацієнтів основної групи. Також було продемонстровано достовірне покращення функціонального статусу та якості життя згідно з анкетною HAQ – серед пацієнтів основної групи на 46,5%, з максимальним ефектом серед пацієнтів з ОА колінних суглобів, серед пацієнтів контрольної групи – на 18,2% в порівнянні з початковими показниками. Серед пацієнтів основної групи на завершення дослідження відзначали зниження потреби в щоденному використанні НПЗП поруч зі зростанням рівня схильності до лікування. Наприкінці дослідження було продемонстровано достовірне (p<0,05) зниження рівня тривожно-депресивних розладів серед пацієнтів основної групи (шкала HADS), у той час як у групі контролю спостерігалася лише тенденція до зниження рівня тривоги при незмінному рівні депресії.

Висновки. У ході дослідження продемонстрована клінічна ефективність Флексерину щодо зменшення больового синдрому (у спокої та під час фізичного навантаження) та системного запалення, покращення функціональної рухливості суглобів на фоні зниження потреби в додатковому використанні НПЗП, зростання прихильності до лікування та зниження рівня тривожно-депресивних розладів. Ожиріння у пацієнтів з ОА може бути розглянуто як фактор зниження ефективності фармакологічного лікування ОА, тим самим підкреслюючи актуальність нефармакологічних методів лікування (боротьба з надмірною масою тіла), що підтверджується міжнародними рекомендаціями щодо лікування ОА.

Ключові слова: остеоартроз, лікування остеоартрозу, препарати повільної модифікуючої дії, діацереїн, Флексерин, остеоартроз та ожиріння.

Clinical efficiency of diacerein and dynamic of systemic inflammation in patients with osteoarthritis; the influence of obesity A.V. Kuryata, A.V. Cherkasova

The purpose: to evaluate clinical efficiency of diacerein (flexirin) in patients with knee osteoarthritis (OA) and OA of the hip and hand and its influence on the level of systemic inflammation, the necessity in use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and dependence of the clinical efficiency from obesity in patients with OA.

Materials and methods. 40 patients fulfilling the American College of Rheumatology criteria for OA were enrolled in this 8-week study. All patients were divided into two groups, according to the receiving therapy. The main group consisted of 20 patients (mean age 57,4±1,84) whose standard therapy was complemented with flexirin in initial dosage 50 mg/day with farther increasing of daily dosage up to 100 mg/day after 2 weeks of treatment. The control group of patients (n=20, mean age 54,7±1,44) were treated only with symptomatic relief drugs: analgesics and NSAIDs.

Results. Our study demonstrated a significant efficiency of flexirin on reducing pain and increasing functional mobility in patients with OA. According to the index WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities OA Index) by the end of the study, level of pain decreased by 28,5% (p<0,05), and physical function improved by 32,4% (p<0,05) among patients of basic group. Wherein among patients with OA and obesity was demonstrated a lower effect against the increasing of functional activity comparing with patients with OA and normal body weight. During the study, a significant reduction of pain intensity was shown according to visual analog scale (VAS), a significant clinical effect was demonstrated after a month of flexirin treatment in patients with knee OA. The best level of pain reduction was shown among patients with knee OA and obesity – by 27,2% (p<0,05) without physical activity (at rest), and by 24,4% (p<0,05) during physical activity. Patients of control group didn't show any significant reduction of the following parameters. By the end of the study the reduction of systemic inflammation level was demonstrated in both groups, with best effect among patients of the basic group. There was also shown a significant increasing (p<0,05) of functional activity and quality of life according HAQ-scale by 46,5% among patients of basic group, with the best effect among patients with knee OA and by 18,2% in control group. Our study also showed, that the necessity of daily use of NSAIDs decreased by 20% among patients of basic group on the background of compliance level increase. By the end of the study a reliable (p<0,05) decrease of anxiety and depressive disorders level was observed among patients of basic group, while in the control group there was only a tendency of anxiety level reduction, without any changes in the level of depressive disorders.

Conclusions. During the study there was shown a clinical efficiency of flexirin against the pain level reduction (in calm and during physical activity), the reduction of systemic inflammatory level, the increase in functional activity level on the background of lower level of necessity in daily NSAIDs use, higher compliance level and lower level of anxiety and depressive disorders. The obesity in patients with OA can be considered as a factor, slowing and reducing the effectiveness of pharmacological OA treatment. In this way, non-pharmacological management of OA, such as weight loss, still remains one of the important strategies, as indicated in the international recommendations of OA treatment.

Key words: osteoarthritis, osteoarthritis treatment, symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA), diacerein, Flexirin, osteoarthritis and obesity.

Сведения об авторах

Курята Александр Викторович – кафедра внутренней медицины №2 и профпатологии ГУ "Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины", 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9; тел.: (056) 713-53-34. E-mail: hospital.ther.1@dma.dp.ua

Черкасова Анна Валентиновна – кафедра внутренней медицины №2 и профпатологии ГУ "Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины", 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9; тел.: (056) 713-53-34. E-mail: neverhudo87@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Курята А.В. Боль и проблема безопасности НПВС: монография / А.В. Курята, Т.К. Лысунец, А.В. Зайченко, А.В. Черкасова. – Днепропетровск: «Герда», 2014. – 84.
2. Выбор структурно-модифицирующих и противовоспалительных препаратов у пациентов с остеоартрозом / Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Крилова А.С. // Украинский ревматологический журнал. – 2013. – № 52 (2). – С. 67–71.
3. Деформирующий остеоартроз: взгляд ведущих специалистов / О.Б. Яременко, А.А. Бурьянов, И.А. Палиенко // Здоров'я України. – 2015. – № 6. – С. 54–55.
4. Клиническая эффективность медленно действующих препаратов у больных с деформирующим остеоартрозом / Беловол А.Н., Князькова И.И. // Здоровье Украины. – 2008. – Т. 11, № 1. – С. 89–92.
5. Курята О.В. Хронічний больовий синдром при запальних захворюваннях суглобів: методичні рекомендації / О.В. Курята, Т.К. Лисунець, О.Ю. Нода. – Дніпропетровськ: Акцент ПП, 2012. – С. 34 (полностью).
6. Лечение боли у больных с остеоартрозом различной локализации / Н.В. Чичасова // Лечащий врач. – 2014. – № 7.
7. Остеоартроз: современные принципы лечения / Поворознюк В.В. // Здоровье Украины. – 2003 (ноябрь).
8. Остеоартроз и проблема хронической боли в терапевтической практике / В.Ю. Приходько // Украинский медицинский часопис. – III/IV 2012. – № 2 (88). – С. 64–69.
9. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія»: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006.
10. Роль интерлейкина-1 при остеоартрозе и возможности его блокирования / Балабанова Р.М. // Современная ревматология. – 2011. – № 1. – С. 58–62.
11. Burkhard F. Leeb. Clinical Efficacy and Safety of Diacerein in Osteoarthritis – A Review // European Muscu-loskeletal Review. – 2010. – 5 (1). – P. 23–29.
12. Fernandes L., Hagen K.B., Bijlsma J.W., Andreassen O., Christensen P., Conaghan P.G. et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis // Ann Rheum Dis. 2013; 72: 1125–1135.
13. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. 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 (ESCISIT) // Ann Rheum Dis. – 2003. – 62. – P. 1145–1155.
14. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C., Arden N.K., Berenbaum F., Bierma-Zeinstra S.M. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2014; 22: 363–388.

Статья поступила в редакцию 05.10.2015