

Комбинация хондроитинсульфата и глюкозамина в лечении остеоартрита коленного сустава, сопровождающегося болью: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования по сравнению с целекоксибом

Остеоартрит (ОА) является самой распространенной формой артрита. При ОА чаще всего поражается коленный сустав, что сопровождается ограничением движений, болью в суставе и его болезненностью, ухудшением качества жизни пациентов. Это заболевание является причиной большого количества визитов к врачу и ассоциируется со значительными социально-экономическими потерями. Учитывая тенденцию к старению населения, ожидается, что в 2020 г. ОА займет 4-е место среди причин стойкой нетрудоспособности.

Стандартная терапия ОА направлена на уменьшение симптомов с помощью анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), однако последние могут вызывать тяжелые гастроинтестинальные и сердечно-сосудистые побочные эффекты, вследствие чего возникает вопрос об их безопасности при длительном использовании.

Симптоматические медленнодействующие препараты для лечения ОА (SYSADOA) изучались в различных клинических исследованиях. В частности, в исследовании GAIT (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial) было установлено, что фиксированная комбинация глюкозамина гидрохлорида (ГГ) и хондроитинсульфата (ХС) эффективна по сравнению с плацебо у больных ОА коленного сустава, сопровождающимся болью (N Engl J Med 2006; 354 (8): 795-808).

При этом первичной конечной точки – уменьшения боли не менее чем на 20% по индексу WOMAC – достигло одинаковое количество пациентов в группе ГГ/ХС и группе целекоксиба 200 мг. Кроме того, у больных с умеренной и тяжелой болью при лечении комбинацией ГГ/ХС наблюдались статистически значимые различия по сравнению с плацебо по таким показателям, как ответ по критериям OMERACT-OARSI ($p=0,001$), снижение боли по индексу WOMAC на 50% ($p=0,02$), оценка боли по индексу WOMAC ($p=0,009$), оценка функции по индексу WOMAC ($p=0,008$), нормализация индекса WOMAC ($p=0,017$) и оценка по опроснику HAQ ($p=0,03$).

Чтобы подтвердить эти благоприятные эффекты ГГ/ХС, было инициировано рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Multicentre Osteoarthritis interVention trial with SYSADOA, целью которого было изучить эффективность и безопасность фиксированной комбинации ГГ/ХС и целекоксиба после 6 мес терапии у пациентов с симптомным ОА коленного сустава и выраженной болью.

Методы

Набор участников в исследование IV фазы исследования Multicentre Osteoarthritis interVention trial with SYSADOA осуществлялся в 42 клинических центрах Франции, Германии, Польши и Испании.

Критериями включения были возраст ≥ 40 лет, диагноз ОА коленного сустава в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологии (American College of Rheumatology – ACR), 2 степень заболевания по Kellgren-Lawrence или 3 радиологическая степень и боль по шкале WOMAC >301 балла из 500 возможных. Пациентов с гастроинтестинальными и/или сердечно-сосудистыми

факторами риска из участия в исследовании исключали.

Участников рандомизировали для получения ГГ/ХС (250/200 мг) по 2 капсулы 3 р/сут или целекоксиба (200 мг) 1 р/сут ежедневно на протяжении 6 мес. В качестве скоромощного препарата больным разрешалось принимать парацетамол до 3 г/сут (кроме периода времени за 48 ч до клинического обследования).

Первичной конечной точкой было среднее снижение боли по индексу WOMAC после 6 мес терапии. Вторичные конечные точки включали скованность и функцию по индексу WOMAC, оценку по визуально-аналоговой шкале, наличие отека/эффузии сустава, использование скоромощного препарата,

глобальную оценку активности заболевания и ответа на лечение по мнению врача и пациента, а также связанное со здоровьем качество жизни по опроснику EuroQoL-5D. Все конечные точки анализировали через 30, 60, 120 и 180 дней.

Безопасность оценивали по частоте отмены исследуемых препаратов, связанной с побочными эффектами, изменению различных лабораторных показателей и витальных признаков.

Результаты

Скрининг прошли 763 больных, из них 606 были рандомизированы для получения ГГ/ХС ($n=304$) или целекоксиба ($n=302$). Полностью завершили 6-месячный курс лечения 522 пациента.

Средний возраст больных составил 62,7 года, доля женщин – 83,9%. Изменения 2 степени по Kellgren-Lawrence наблюдались у 327 (62,6%) пациентов. Средняя оценка боли на момент рандомизации составляла $372,0 \pm 41,8$ балла в группе ГГ/ХС и $370,6 \pm 41,4$ балла в группе целекоксиба. После 180 дней терапии она снизилась до $185,8 \pm 7,4$ и $184,7 \pm 7,6$ балла соответственно (разница между группами незначительна; $p=0,917$) (рис.). Дополнительные статистические анализы подтвердили этот результат.

Кроме того, группа ГГ/ХС и группа целекоксиба не различались по абсолютному уменьшению скованности и улучшению функции по соответствующим подшкалам WOMAC (рис.), визуально-аналоговой шкале, частоте ответа на лечение по критериям OMERACT-OARSI, уменьшению отека и эффузии сустава. Частота потребления скоромощного препарата на протяжении исследования была одинаково низкой в обеих группах

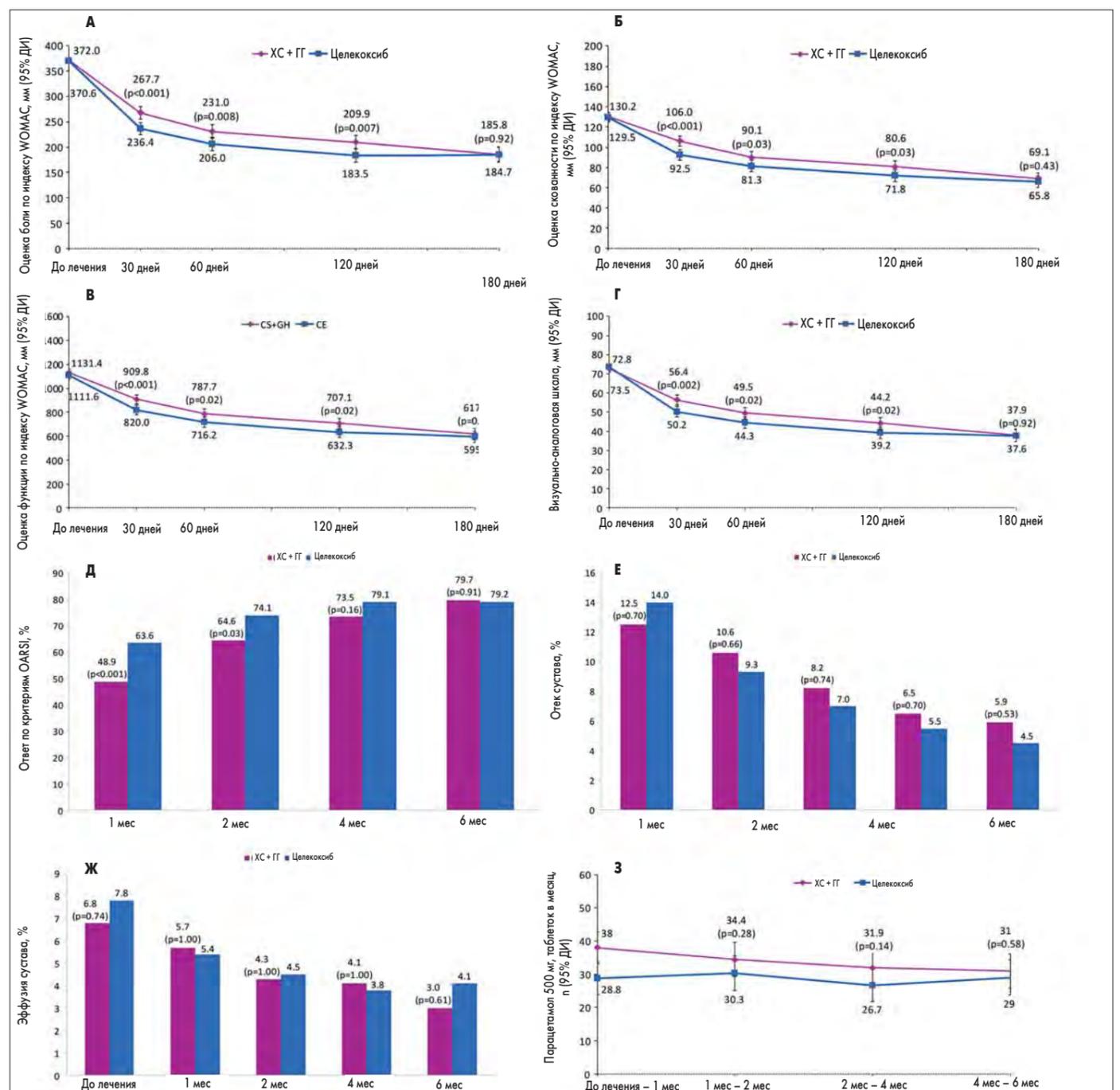


Рис. Динамика боли (А), скованности (Б) и функции сустава (В) по индексу WOMAC, оценок по визуально-аналоговой шкале (Г), ответа на лечение по критериям OMERACT-OARSI (Д), отека сустава (Е), эффузии сустава (Ж) и использования скоромощных препаратов (З)

криме першого місяця, в течение которого она была выше в группе фиксированной комбинации. В дальнейшем разницы между группами не наблюдалось.

Все компоненты опросника EuroQoL-5D улучшились в обеих группах. После 6 мес терапии отсутствовали различия между группами в отношении двигательных функций, способности к уходу за собой, повседневной активности, боли/дискомфорта, тревоги/депрессии и общему состоянию здоровья.

Неблагоприятные явления на фоне терапии в целом наблюдались у 50,7% пациентов без различий между группами, летальных исходов зафиксировано не было. Вследствие побочных эффектов исследуемый препарат прекратили принимать 44 (7,3%) больных – по 22 пациента в каждой группе. Лабораторные показатели крови и мочи, витальные признаки и результаты физикального обследования были одинаковыми в обеих группах.

Обсуждение

В исследовании Multicentre Osteoarthritis interVENTion trial with SYSADOA было установлено, что у больных ОА коленного сустава с выраженной болью фиксированная комбинация ХС и ГГ по эффективности уменьшения боли не уступала целекоксибу после 6 мес терапии. Уменьшение боли было клинически значимым и статистически достоверным (на 50% в обеих группах), как и уменьшение скованности (46,9% в группе ГГ/ХС vs 49,2% в группе целекоксиба), а также улучшение функции (45,5 vs 46,4% соответственно). Сопоставимая благоприятная динамика наблюдалась и по другим показателям. Эти результаты подтверждают и расширяют данные, полученные ранее в исследовании GAIT у пациентов с выраженной болью в коленном суставе.

ХС и глюкозамин являются медленнодействующими препаратами, однако обеспечивают долгосрочное облегчение боли и улучшение функции при ОА. В настоящем исследовании целекоксиб превосходил ГГ/ХС в первые 4 мес лечения (по индексу WOMAC и шкале Хаскиссона), однако через 6 мес терапевтический ответ на ГГ/ХС был таким же, как и на целекоксиб. В большом количестве исследований было установлено, что ХС и глюкозамин обладают противовоспалительными свойствами. Как ХС, так и глюкозамин ингибируют активность металлопротеиназы, высвобождение простагландина E2, продукцию оксида азота и деградацию гликозаминогликанов, а также стимулируют синтез гиалуроновой кислоты в суставе. ХС также стимулирует синтез коллагена, в то время как глюкозамин ингибирует высвобождение простагландинов. Тем не менее, несмотря на это, обе субстанции благоприятно влияют на патологические процессы, лежащие в основе ОА. В многочисленных исследованиях были получены указания на то, что многие из этих эффектов синергически усиливаются при комбинированной терапии ХС и глюкозамином. Целекоксиб, в свою очередь, ингибирует синтез простагландинов путем блокирования фермента циклооксигеназы-2, что обеспечивает быстрое уменьшение признаков и симптомов ОА коленного сустава, однако он не влияет на другие патофизиологические процессы, свойственные данному заболеванию. Различия в механизмах действия подтверждаются результатами настоящего исследования, в соответствии с которыми целекоксиб

проявлял более выраженный и более быстрый эффект в первые 120 дней терапии, но через 6 мес группы целекоксиба и ГГ/ХС по всем оцениваемым параметрам не различались.

Оба препарата продемонстрировали хорошую переносимость в данной популяции пациентов. Тем не менее следует отметить, что из исследования исключали больных с повышенным кардиоваскулярным или гастроинтестинальным риском. Известно, что целекоксиб повышает риск кардиоваскулярных тромботических событий, застойной сердечной недостаточности и гастроинтестинальных событий по сравнению с плацебо; в Европейском Союзе этот препарат противопоказан пациентам с диагностированными заболеваниями периферических артерий и ишемической болезнью сердца.

ХС и глюкозамин рекомендуются многими практическими руководствами по ОА. При этом указывается на субоптимальную эффективность и вероятность тяжелых побочных эффектов при длительном использовании анальгетиков, НПВП и опиоидов. В настоящем исследовании показаны долгосрочная эффективность и безопасность фиксированной комбинации ГГ/ХС, которую можно назначить в дополнение или в качестве альтернативы НПВП, особенно пациентам с кардиоваскулярными или гастроинтестинальными состояниями, являющимися противопоказанием к назначению НПВП.

Таким образом, результаты исследования Multicentre Osteoarthritis interVENTion trial with SYSADOA продемонстрировали, что в отношении уменьшения боли

в коленном суставе у пациентов с ОА фиксированная комбинация ГГ/ХС как минимум не уступает целекоксибу при сопоставимом профиле безопасности. Использование этой комбинации SYSADOA является эффективным и безопасным методом лечения для широкого спектра больных ОА с сопутствующими кардиоваскулярными и/или гастроинтестинальными заболеваниями.

Статья напечатана в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J. et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jan 14. pii: annrheumdis-2014-206792.

Перевел с англ. Алексей Терещенко



ТЕРАФЛЕКС®

ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ ОСТЕОАРТРОЗУ

**2-й КРОК
БАЗИСНА ТЕРАПІЯ
І ПРОФІЛАКТИКА
ЗАГОСТРЕНЬ
(2-6 місяців та більше)**

- Терафлекс® по 3 капсули на добу

**ПОСИЛЕНИЙ
ЗНЕБОЛЮВАЛЬНИЙ
ЕФЕКТ***

**1-й КРОК
ВПРОДОВЖ
ПЕРІОДУ ЗАГОСТРЕННЯ**

- Терафлекс Адванс® по 2 капсули 3 рази на добу після прийому їжі

*До складу Терафлекс Адванс®, на відміну від Терафлекс®, аходить ібупрофен.
Реклама лікарського засобу. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/7749/01/01 від 29.12.2012, № UA/4142/01/01 від 13.12.2010. Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з інструкцією, що додається, та проконсультуйтеся з лікарем. Зберігати в місцях, недоступних для дітей. Інформація для спеціалістів