

ПРИМЕНЕНИЕ ПИАСКЛЕДИНА ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ СУСТАВОВ КИСТЕЙ

Л.И. Алексеева, Н.В. Чичасова, Н.Г. Кашеварова,
Е.П. Шарапова, Е.А. Братыгина, Е.М. Зайцева,
Г.Р. Иммаметдинова
НИИР РАМН, Москва

В открытом рандомизированном 4-месячном исследовании с дальнейшим наблюдением больных до года проведена оценка эффективности и безопасности Пиаскледина (ПС) в сравнении с ибупрофеном (ИП) у больных остеоартрозом (ОА) суставов кистей. В исследование были включены 40 пациентов обоего пола (средний возраст – 65,3 ± 6,9 года), 20 из которых (основная группа) принимали ПС по 300 мг/сут + ИП по 1200 мг/сут, а остальные 20 (группа сравнения) – ИП по 1200 мг/сут. Эффективность лечения оценивалась по функциональному индексу AUSCAN, модифицированному функциональному индексу Дрейзера (FHOA), оценке эффекта от проводимой терапии врачом и пациентом ежемесячно. Боль в суставах снизилась через 2 месяца терапии у всех больных ($p < 0,05$), но на фоне приема ПС показатели были ниже (97,6 ± 63,9 и 131,5 ± 89,4 балла соответственно). Достоверное уменьшение скованности наблюдалось только в основной группе уже через месяц и сохранялось до конца лечения. Отмечено достоверное улучшение функции суставов кистей в конце исследования у больных, получавших ПС + ИП, по сравнению с одним ИП (235,5 ± 116,8 против 318,3 ± 131,0 балла; $p < 0,05$). К концу лечения 100 % больных основной группы оценили свое состояние как улучшение, в то время как в контрольной группе только 65 %. Таким образом, ПС демонстрирует эффективность при ОА суставов кистей (уменьшает боль, скованность и улучшает функцию суставов), обладая хорошей переносимостью.

Ключевые слова: остеоартроз, суставы кистей, Пиаскледин, ибупрофен

The open randomized 4-month study was aimed to assessment of efficacy and safety of Piasclidine compared with Ibuprofen in patients with osteoarthritis (OA) of hand joints. The study included 40 patients of both sexes (mean age, 65,3 ± 6,9 years), 20 patients (study group) have received Piasclidine 300 mg/day + Ibuprofen 1200 mg/day, while the remaining 20 patients (control group) - Ibuprofen 1200 mg/day. Treatment effectiveness was evaluated by the functional AUSCAN index, the modified functional Dreiser's index (FHOA), and assessment of therapy effectiveness by the doctor and patient monthly. After 2 months of therapy, the decrease of joint pain was observed in all patients ($p < 0,05$), but indexes, against the background of Piasclidine administration, were lower (97,6 ± 63,9 and 131,5 ± 89,4, respectively). Significant reduction in joint stiffness was observed only in the study group in a month later and lasted until the end of treatment. There was a significant improvement of hand joints function at the end of the study in patients who have received Piasclidine + Ibuprofen, compared with Ibuprofen only (235,5 ± 116,8 vs 318,3 ± 131,0, $p < 0,05$). By the end of treatment, 100 % of patients of study group have estimated their condition as improvement in contrast with only 65 % of patients of control group. Thus, Piasclidine demonstrates efficacy in OA of hand joints (reduction of pain and joint stiffness, and improvement of joint function), having a good tolerability.

Key words: osteoarthritis, hand joints, Piasclidine, ibuprofen

Введение

Остеоартроз (ОА) – заболевание, развивающееся в результате взаимодействия различных механических и биологических факторов, нарушающих существующее в норме равновесие между процессами деградации и синтеза всех компонентов матрикса, прежде всего в суставном хряще [1]. В настоящее время ОА рассматривают как органную патологию, т. к. в процесс вовлекаются все ткани сустава: субхондральная кость, синовиальная мембрана, капсула, связки и периартикулярные мышцы. ОА – наиболее частая форма поражения суставов. Распространенность заболевания в популяции коррелирует с возрастом, достигая максимальных значений у людей старше 65 лет. Женщины болеют ОА почти в 2 раза чаще мужчин.

Наиболее часто поражаются нагрузочные суставы (коленные, тазобедренные), мелкие суставы кистей (дистальные и проксимальные межфаланговые, первый пястно-запястный сустав) и суставы позвоночника. Развитие заболевания приводит к ухудшению качества жизни пациентов, ограничивает их физические возможности, а зачастую и социальные функции, становясь причиной инвалидности. Так, ОА коленных суставов выходит на 4-е место среди причин нетрудоспособности у женщин и на 8-е – у мужчин [2–4].

В настоящее время все большее внимание уделяется проблеме ОА суставов кистей. Распространенность этой разновидности ОА в европейских популяциях увеличивается от 10 % в возрасте 40–49 лет до 92 % – в возрасте старше

70 лет. Несмотря на большую социальную значимость болезни, патогенез ОА изучен недостаточно. По современным представлениям ОА – многофакторное заболевание с большим числом признанных факторов риска, в качестве которых рассматриваются возраст, пол, наследственная предрасположенность, избыточный вес и др. Основными клиническими признаками ОА являются боль и нарушение функциональной способности суставов. Рентгенологически ОА характеризуется сужением суставной щели, остеофитозом, субхондральным склерозом и образованием кист.

Установлено, что в основе патогенеза ОА лежат деградация хрящевой ткани, воспаление синовиальной оболочки и перестройка субхондральной

кости. Процесс хрящевой деградации не характеризуется строго прогрессирующим течением: время от времени предпринимаются попытки восстановления утраченного хряща, что предполагает способность хондроцитов к синтезу даже на конечном этапе заболевания [5–7].

Предполагается, что одним из патогенетических механизмов ОА является нарушение равновесия между деградацией матрикса и его синтезом хондроцитами. При деградации хряща происходит избыточная выработка металлопротеиназ, включая коллагеназы (MMP-1, 8, 13) [8–10], агреканызы (ADAM-TS4 и TS5) [11], стромелизин-1 (MMP-3) [12, 13] и желатиназы (MMP-2, 9) [14, 15], хондроцитами. Продукция металлопротеиназ повышается интерлейкином 1 β (ИЛ-1 β), представляющим собой цитокин, обнаруживаемый в повышенных количествах в пораженной ОА хрящевой ткани [16–18]. ИЛ-1 β вносит существенный вклад в деградацию хряща, тормозя синтез компонентов матрикса (агрекан и коллаген II типа) [19, 20]. Он стимулирует также синтез цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, макрофагового воспалительного протеина, усиливающего воспалительный процесс [21–23].

В настоящее время терапия ОА направлена на облегчение боли и ослабление функциональных нарушений. Медикаменты, используемые в терапии ОА, делятся на две основные группы: симптом-модифицирующие препараты (анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства – НПВС), которые снимают боль и воспаление в суставах, и структурно-модифицирующие препараты, способные модифицировать структуру хряща. Эта группа препаратов не только замедляет прогрессирование заболевания, но и активно влияет на основные симптомы ОА – воспаление и боль, т. е. обладает и симптом-модифицирующим эффектом [4]. Эту группу препаратов называют также SYADOA (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis), и одним из ее представителей является Пиаскледин (ПС), обладающий доказанной клинической эффективностью и потен-

циальными хондропротективными свойствами.

ПС представляет собой неомыляемые соединения авокадо и соевых бобов (НСАС), получаемые в результате гидролиза, в пропорции 1 : 2 (Пиаскледин, A1S2, Laboratoires Pharmascience, Courbevoie, France). Было показано, что сочетанное применение экстрактов авокадо и сои вызывает более выраженную ингибицию цитокинов по сравнению с их изолированным применением, а степень ингибиции зависит от соотношения этих ингредиентов [30]. Инкубация препаратов с различным соотношением указанных компонентов – 1 : 2 (A1S2), 2 : 1 (A2S1) и 2 : 2 (A2S2) с культурой человеческих хондроцитов в течение 72 часов в отсутствие или присутствии ИЛ-1 β показала, что НСАС в пропорциях 1 : 2 и 2 : 2 вызывали значительное снижение активности стромелизина в культуре клеток ($p < 0,5$) с падением экспрессии ИЛ-6 и ИЛ-8. Достоверное снижение коллагеназной активности отмечено только при применении этих НСАС (в концентрации 10 мкг/мл), тогда как снижение уровня простагландина E2, стимулируемого ИЛ-1 β , было одинаковым при применении всех смесей. Установлено, что смесь, содержащая две части экстракта соевых бобов и одну часть авокадо (A1S2), представляет собой наиболее эффективное вещество, которое и стало использоваться в качестве лекарственного средства.

Основным механизмом действия ПС является влияние на экспрессию цитокинов. Он ингибирует ИЛ-1, стимулирует синтез коллагена в культуре хондроцитов и продукцию протеогликанов, блокирует ИЛ-1, подавляя его коллагенолитический эффект на хондроциты и синовиоциты [29, 30]. При воздействии на человеческие хондроциты ПС ингибирует синтез коллагеназы, стромелизина, ИЛ-6 и ИЛ-8, а также простагландина E2, т. е. тех биологических субстанций, которые активно участвуют в развитии воспалительной реакции и как следствие – последующем повреждении хряща при ОА. Кроме того, ПС повышает экспрессию трансформирующих факторов роста β_1 и β_2 , а также ингибитора

активатора плазминогена-1 (ИАП-1). Трансформирующие факторы роста синтезируются хондроцитами и остеобластами и регулируют синтез макромолекул межклеточного вещества суставного хряща. Они обладают анаболическим эффектом, являясь не только мощными стимуляторами синтеза макромолекул гиалинового хряща, но и блокаторами их деградации. Действие ИАП-1 направлено на подавление продукции активатора плазминогена, который принимает участие в повреждении хряща как вследствие прямого воздействия (путем деградации протеогликанов), так и опосредованно – через стимуляцию металлопротеиназ [32].

Многочисленные исследования *in vivo* подтвердили данные исследований *in vitro*, показавшие, что НСАС повышают уровень стимуляторов тканевой продукции и могут оказывать хондропротективный эффект при индуцированном ОА. В эксперименте на животных было продемонстрировано, что НСАС обладают превентивным действием на развитие посттравматического ОА у кроликов. Altinen и соавт. [34] выявили, что уровень трансформирующих факторов роста β_1 и β_2 в синовиальной жидкости коленных суставов собак достоверно повышался в группах, получавших высокие и низкие дозы НСАС, по сравнению с контролем. В другом исследовании *in vivo*, проведенном на собаках с индуцированным ОА коленного сустава, первая группа собак получила в течение 8 недель НСАС в дозе 10 мг/кг, вторая – плацебо. У собак, получавших НСАС, отмечено достоверное ослабление макроскопических повреждений хряща на поверхности большеберцовой кости. Гистологическое исследование тоже подтвердило, что тяжесть повреждения хрящевой ткани у собак, получавших НСАС, была достоверно ниже [35].

Изучение эффективности и безопасности ПС проводилось в ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ).

Симптом-модифицирующий эффект ПС был доказан в двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ [24], включившем 164 пациента с ОА коленных и тазобедренных суставов. В тече-

ние 3 месяцев больные с умеренными или сильными болями получали ПС по 300 мг/сут или плацебо. Основным критерием оценки эффективности препарата являлась потребность в НПВС: в интервале между 60-м и 90-м днями терапии она была достоверно меньше в группе ПС (43,4 против 69,7 % в группе плацебо; $p < 0,001$). Кроме этого кумулятивная доза НПВС, используемая пациентами в интервале между 45-м и 90-м днями лечения, была достоверно ниже в группе ПС ($p < 0,01$).

Через год Maheu и соавт. [25] опубликовали результаты другого РКИ, длительность которого составила 8 месяцев (6 месяцев – терапия, 2 месяца – оценка последствий препарата). По всем основным показателям ПС превосходил плацебо. Так, средняя выраженность боли к концу лечения в основной группе снизилась с $56,1 \pm 1,6$ до $35,3 \pm 2,3$ мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; $p = 0,003$), а в группе сравнения – с $56,1 \pm 1,8$ до $45,7 \pm 2,6$ мм. Отмечено также достоверное улучшение функционального состояния суставов и уменьшение индекса Лекена ($-2,1 \pm 0,5$; $p < 0,001$) по сравнению с группой плацебо. Потребность в НПВС в период лечения была ниже в основной группе, составив 48 против 63 % в группе плацебо ($p = 0,054$). Особого внимания заслуживает проведенная в этом исследовании оценка потребности в НПВС через 2 месяца после прекращения приема ПС и плацебо: она составила 40,5 и 56,4 % соответственно ($p < 0,05$). Данное исследование подтвердило клинически значимое превосходство ПС над плацебо в течение всего периода терапии. Авторы сделали вывод, что НСАС представляет собой медленнодействующее симптоматическое лекарственное средство со стойким эффектом и высокой степенью безопасности, а сохранение симптоматического эффекта после прекращения приема ПС свидетельствует о наличии у препарата выраженного последствия.

В 3-месячном многоцентровом РКИ, проведенном Appelboom и соавт. [26], оценивались эффективность и безопасность разных доз ПС (300 и 600 мг/сут) у 260 пациентов с гонартрозом. Результаты исследования показали,

что эффективность ПС в дозах 300 и 600 мг/сут была значительно выше плацебо во всех контрольных точках, разницы между двумя дозировками обнаружено не было. Кроме того, 71 % больных, принимавших ПС, смогли уменьшить дозу НПВС больше чем в 2 раза, тогда как в группе плацебо такой эффект был достигнут только у 36 % пациентов.

Структурно-модифицирующий эффект НСАС продемонстрирован в работе Lequesne и соавт. [27]. В этом двухлетнем РКИ проводилась оценка влияния ПС на прогрессирование сужения суставной щели у 163 больных с клинически и рентгенологически выраженным коксартрозом. В конце исследования сходное сужение суставной щели определялось в обеих группах. Однако при анализе подгрупп оказалось, что сужение суставной щели у наиболее тяжелых больных с коксартрозом (исходная ширина $\leq 2,45$ мм) через 2 года лечения было достоверно меньшим в основной группе по сравнению с плацебо ($-0,43$ мм и $-0,86$ мм соответственно; $p < 0,01$), что позволило авторам высказать мнение о наличии у ПС хондропротективного действия.

В 2009 г. Maheu и соавт. [38] представили результаты исследования структурно-модифицирующего действия ПС у 345 больных коксартрозом (ERADIAS). Пациенты были стратифицированы по тяжести коксартроза (ширина суставной щели $< 2,5$ мм или $> 2,5$ мм) и рандомизированы в 2 группы, одна из которых получала 300 мг ПС (166 больных), а другая – плацебо (179 больных) в течение 3 лет. И хотя различие в сужении суставной щели за 3 года между группами ПС и плацебо оказалось статистически недостоверным ($-0,64$ и $-0,67$ мм соответственно; $p = 0,72$), больных с прогрессированием ОА в группе ПС было на 20 % меньше, чем в группе плацебо ($p = 0,039$), что свидетельствует о наличии у препарата структурно-модифицирующих свойств.

В большом сравнительном исследовании, в которое были включены 364 больных ОА коленных суставов, проведенном Pavelka и соавт. [31], изучались эффективность и безопасность ПС

(300 мг/сут) в сравнении с хондроитин сульфатом (400 мг 3 раза в день) в течение 6 месяцев лечения. Препараты показали сходные результаты. В середине и в конце исследования у больных обеих групп функциональные индексы WOMAC и Лекена уменьшились приблизительно на 50 %, а в течение последующих 2 месяцев наблюдения эти показатели продолжали снижаться, демонстрируя наличие эффекта последствия. Почти 80 % пациентов в сравниваемых группах оценили эффективность терапии как “значительное улучшение” и “улучшение”, и практически все больные смогли снизить суточную дозу НПВС. Переносимость ПС, как и хондроитин сульфата, была хорошей. Следует отметить, что однократный прием ПС наиболее удобен для больных и может значительно повысить комплаентность терапии.

Мета-анализ 4 контролируемых клинических исследований НСАС включил 664 пациента с ОА тазобедренных (41,4 %) и коленных суставов (58,6 %), из которых 336 больных получали ПС по 300 мг/сут и 328 – плацебо в течение 6 месяцев [37]. ПС превосходил плацебо по влиянию на боль (среднее уменьшение боли по ВАШ составило 10,7 % при гонартрозе и 11,3 % при коксартрозе; $p = 0,04$) и функциональный индекс Лекена ($p = 0,0003$).

Вместе с тем в относительно недавнем систематическом обзоре указывается на необходимость дальнейшего изучения ПС, поскольку 3 из 4 РКИ рекомендуют ПС для применения как симптом-модифицирующий препарат, но одно исследование не подтвердило его эффективность при длительном (в течение года) использовании [36]. Однако в этой работе первичной конечной точкой была оценка структурно-модифицирующего действия, что может отчасти объяснить отсутствие симптом-модифицирующего эффекта ПС при длительном его применении. Действительно хорошо известна слабая корреляция между симптомами и структурными изменениями при ОА, и у большинства больных с достигнутым структурно-модифицирующим действием симптом-модифицирующий эффект отсутствует. Этот феномен описан и при длительном применении

других т. н. хондропротективных препаратов.

Высокая безопасность ПС отмечена во всех клинических исследованиях, в которых не было зарегистрировано каких-либо значимых побочных эффектов или случаев передозировки препарата при длительном его приеме. Немаловажным аспектом безопасности является отсутствие значимых лекарственных взаимодействий ПС с известными лекарственными средствами, особенно это важно для пожилых больных ОА, принимающих довольно широкий набор препаратов для лечения сопутствующих заболеваний.

В России эффективность и безопасность ПС изучались в открытом многоцентровом 6-месячном исследовании, включившем 92 больных ОА коленных и тазобедренных суставов. Первая группа пациентов (46 человек) получала ПС по 300 мг/сут и НПВС, вторая (также 46 человек) — только НПВС. Эффект проводимой терапии оценивался по интенсивности боли в пораженном суставе при нагрузке и в покое, утренней скованности, функциональному индексу

Лекена, а также суточной потребности в НПВС. Уже к 3-му месяцу лечения наблюдалось статистически значимое уменьшение боли у больных основной группы. К концу курса терапии интенсивность боли в покое в основной группе уменьшилась в 3,5 раза, а в контрольной — только в 1,9 раза. Интенсивность боли при движении в 1-й группе снизилась с 63,7 до 23,4 мм по ВАШ, а во 2-й — с 57,3 до 35,8 мм. Индекс Лекена у больных, получавших ПС, к 3-му месяцу наблюдения снизился более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем, а к концу 6-го месяца — почти в 3 раза. Менее отчетливую положительную динамику наблюдали в контрольной группе, где она оказалась статистически недостоверной. Снижение выраженности основных симптомов ОА позволило постепенно снизить дозу НПВС у больных, которые лечились ПС: через 3 месяца суточная потребность в НПВС уменьшилась более чем в 2 раза, а к концу терапии — в 3 раза [32].

Эти данные подтверждены многочисленными исследованиями, прове-

денными в регионах России, где была показана высокая эффективность и хорошая переносимость ПС у больных ОА коленных и тазобедренных суставов. К настоящему времени имеются доказательства эффективности ПС в терапии ОА крупных суставов, однако нет данных по влиянию его на ОА суставов кистей, чему и было посвящено наше исследование.

Цель исследования состояла в оценке эффективности и безопасности ПС в сравнении с терапией ибупрофеном (ИП) у пациентов с ОА суставов кистей.

Материал и методы

В исследование были включены 40 амбулаторных пациентов обоего пола (37 женщин и 3 мужчины; средний возраст — $65,3 \pm 6,9$ года) с ОА суставов кистей, удовлетворяющих критериям Althman и соавт., (1995), с болью в суставах кистей более 40 мм по ВАШ, регулярно принимавших НПВС в течение не менее 30 дней за последние 3 месяца, подписавших информированное согласие на участие в иссле-

ПИАСКЛЕДИН 300

Уникальное лекарство для безопасного восстановления суставов

- особый антицитокиновый механизм действия;
- уменьшает боль, восстанавливает функцию суставов;
- европейский стандарт производства.



- отличная переносимость;
- отсутствие противопоказаний и взаимодействия с другими лекарствами;
- минимальные побочные реакции.



EXPANSCIENCE
LABORATOIRES

г. Москва, Каширское шоссе, д.23
Дом Ученых ОНЦ РАМН, 2 этаж, к.А
Тел.: (495) 324-9640, 324-9230
Факс: (495) 324-5508, 324-9140



CSC LTD
"Си Эс Си Лтд."
www.cscrussia.ru

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных до начала лечения

Параметр	ПС + ИП (1-я группа)	ИП (2-я группа)	p
Пол	19 женщин, 1 мужчина	18 женщин, 2 мужчины	-
Возраст, годы	64,6 ± 6,92	65,50 ± 8,94	p > 0,05
Длительность болезни, годы	9,2 ± 5,30	9,5 ± 7,7	p > 0,05
Масса тела, кг	73,4 ± 12,7	76,5 ± 11,7	p > 0,05
Рост, см	161,7 ± 5,7	162,9 ± 5,1	p > 0,05
ИМТ, кг/м ²	28,0 ± 4,6	28,8 ± 4,1	p > 0,05

довании. Двадцать больных (основная группа) принимали ПС по 300 мг/сут и ИП по 1200 мг/сут, остальные 20 пациентов (группа сравнения) – ИП по 1200 мг/сут. Длительность наблюдения составила 4 месяца. Далее части больных терапия Пиаасклиндином была продолжена в течении еще 8 месяцев для оценки эффективности и безопасности, а также влияния препарата на рентгенологические изменения при ОА суставов кистей. ИП назначался после периода отмычки в дозе 400 мг 3 раза в сутки с возможностью последующего снижения дозы.

Обе группы больных до начала терапии были сопоставимыми по возрасту, давности болезни и индексу массы тела (ИМТ; табл. 1). Из 40 пациентов, включенных в исследование, полный курс лечения завершили 29 больных (72,5%). Четырнадцать пациентов продолжили исследование в течении 12 месяцев, из них 13 больным было проведено повторное рентгенологическое исследование. Одна больная выбыла из основной группы на визите 2 (через месяц лечения) в связи с нарушением протокола. Остальные 10 выбыли из группы сравнения: 3 пациента – через месяц от начала лечения, из них 2 – в связи с появлением гастралгий и 1 – из-за головокружения; 5 пациентов выбыли через 2 месяца терапии, из них 3 – в связи с появлением гастрал-

гий и 2 – из-за отсутствия эффекта. Еще 2 больных выбыли через 3 месяца в связи с появлением болей в эпигастрии.

Больных имели следующие сопутствующие заболевания: артериальную гипертензию – 12 (60 %) человек 1-й группы и 9 (45 %) – 2-й, ишемическую болезнь сердца – 5 (25%) и 4 (20%) пациента, хронический гастрит – 3 (15 %) и 4 (20 %), варикозное расширение вен – 1 (5 %) и 2 (10 %), заболевания щитовидной железы (узловой зоб) – 2 (10 %) и 3 (15 %). Частота сопутствующей патологии была примерно одинаковой в обеих группах больных.

Оценка эффективности лечения проводилась по следующим критериям:

- Функциональный индекс AUSCAN (боль, скованность, состояние функции суставов).
- Модифицированный функциональный индекс Дрейзера (FHOA).
- Оценка эффекта от проводимой терапии врачом (лучше, хуже, без изменений).
- Оценка эффекта от проводимой терапии пациентом (лучше, хуже, без изменений).
- Суточная потребность в пероральных НПВП и/или анальгетиках.

Эти параметры анализировались до начала лечения (визит 1) и каждый месяц в последующем. Нежелательные явления (НЯ) и оценка эффективности

от проводимой терапии регистрировались на каждом визите.

Статистический анализ проведен с использованием общепринятых статистических методик.

Результаты и обсуждение

Оценка боли, скованности и состояния функции суставов проводилась с помощью индекса AUSCAN. Достоверные показатели уменьшения боли были зарегистрированы у всех больных через 2 месяца терапии и сохранялись до конца лечебного периода (табл. 2). В конце терапии через год 100 % больных оценили изменение своего состояния как улучшение. Показатели боли на фоне приема ПС + ИП были гораздо ниже, чем при приеме одного ИП (97,6 ± 63,9 против 131,5 ± 89,4 мм соответственно), но статистически значимых различий выявлено не было, возможно из-за малочисленности групп. Достоверное уменьшение показателей боли сохранялось у всех больных через 12 месяцев терапии. При оценке скованности достоверные различия с исходным показателем отмечены на всех визитах только в основной группе. Поскольку боль часто сочетается с утренней скованностью и является признаком вторичного синовита, данные результаты подтверждают, что ПС обладает хорошей противовоспалительной активностью. Анализ

Таблица 2. Динамика показателей функциональных индексов у больных с ОА суставов кистей на фоне приема ПС + ИП и ИП

Параметры	V1		V2		V3		V4		V5	
	ПС + ИП	ИП	ПС + ИП	ИП	ПС + ИП	ИП	ПС + ИП	ИП	ПС + ИП	ИП
Боль, мм	200,3 ± 53,8	185,9 ± 49,0	168,1 ± 71,3	166,5 ± 58,8	150,8 ± 64,7 *	145,8 ± 69,8 *	119,3 ± 64,4 *	120,2 ± 88,7 *	97,6 ± 63,9 *	131,5 ± 89,4 *
Скованность, мм	41,8 ± 13,7	38,5 ± 16,6	31,6 ± 17,0 *	34,0 ± 16,6	28,3 ± 14,6 *	31,4 ± 17,1	24,5 ± 14,2 *	26,2 ± 24,6	22,0 ± 15,6 *	27,0 ± 24,4
Состояние функции суставов, мм	413,7 ± 122,4	390,7 ± 98,8	345,5 ± 133,5	347,8 ± 100,2	311,8 ± 118,6 *	331,4 ± 116,0	264,8 ± 116,8 *	302,6 ± 139,0 *	235,5 ± 116,8 **	318,3 ± 131,0
Суммарный индекс Auscan, мм	655,9 ± 170,8	615,2 ± 148,7	545,3 ± 216,0	548,4 ± 165,8	491,1 ± 193,3 *	508,7 ± 190,7	408,7 ± 188,9 *	449,1 ± 239,4 *	355,2 ± 188,6 *	476,8 ± 230,6 *
Суммарный индекс Дрейзера, баллы	14,6 ± 3,3	13,5 ± 3,6	12,9 ± 4,5	11,9 ± 3,3	11,4 ± 4,8 *	10,5 ± 3,7 *	9,3 ± 4,4 *	8,2 ± 3,5 *	8,44 ± 4,46 *	8,50 ± 4,24 *

* Достоверность различия (p < 0,05) по сравнению с исходным уровнем в группе.

** Достоверность различия (p < 0,05) между группами.

состояния функции суставов показал достоверное улучшение показателей в 1-й группе уже через 2 месяца терапии, в то время как во 2-й группе улучшение отмечено только на 3-м месяце лечения. В конце наблюдения достоверно лучшие результаты по функциональному состоянию суставов отмечены в основной группе ($235,5 \pm 116,8$ против $318,3 \pm 131,0$ мм в группе сравнения; $p < 0,05$), что свидетельствует о большей эффективности комбинации ПС + ИП. Суммарный индекс AUSCAN достоверно снижался через 2 месяца терапии в 1-й группе и только через 3 месяца в группе сравнения. При оценке функционального состояния суставов (индекс Дрейзера) достоверные изменения отмечены у всех больных через 2 месяца терапии и сохранялись до конца терапии. Динамика функционального индекса AUSKAN через год применения Пиаскледина у части больных представлено на рис. 1.

Из 14 больных, леченных в течение 12 месяцев, повторное рентгенологическое исследование сделано у 13 больных, которое показало отсутствие динамики на рентгенограммах. Из 6 больных, леченных только 4 месяца, у 2-х пациентов выявлена небольшая отрицательная рентгенологическая динамика: у одной больной – увеличение размеров остеофитов во 2–3-м дистальных межфаланговых суставов и нарастание кистовидных просветлений; еще у одной больной отмечено увеличение размеров остеофитов в костях запястья.

Нежелательные явления наблюдались у 13 больных: у 3 – из основной группы и у 10 – из группы сравнения (табл. 3).

В основной группе гастралгии исчезли после снижения дозы ИП в 2 раза, и больные продолжили лечение. В группе сравнения у 7 больных, несмотря на уменьшение дозы ИП, боли в эпигастрии сохранялись, в связи с чем препарат был отменен и пациенты выбыли из исследования. Кроме того, у одной больной из группы, получавшей ИП, через 2 недели терапии появилось стойкое головокружение, что тоже потребовало отмены препарата.

Таблица 3. Нежелательные явления у больных ОА суставов кистей

НЯ	ПС + ИП, n (%)	ИП, n (%)
Боли в эпигастрии	3 (15)	9 (45)
Головокружение	–	1 (5)

Таблица 4. Причины отмены ибупрофена

Причина	ПС + ИП, n (%)	ИП, n (%)
Отмена ИП из-за НЯ	–	8 (40)
Отмена ИП из-за неэффективности терапии	–	2 (10)
Отмена ИП из-за уменьшения боли	6 (30)	–
Всего	6 (30)	10 (50)

Рис. 1. Динамика ограничения бытовых функций под влиянием Пиаскледина (AUSKAN) в течение 12 месяцев

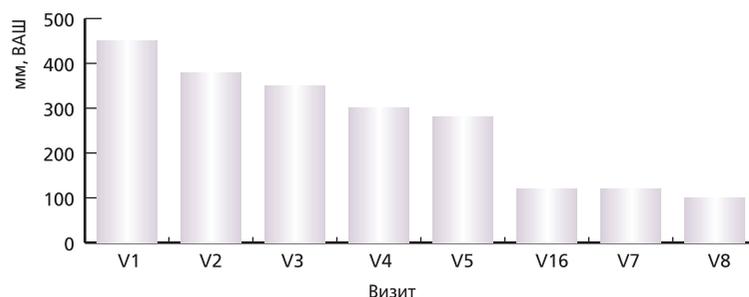


Рис. 2. Оценка эффекта врачом и пациентом при приеме Пиаскледина и ибупрофена

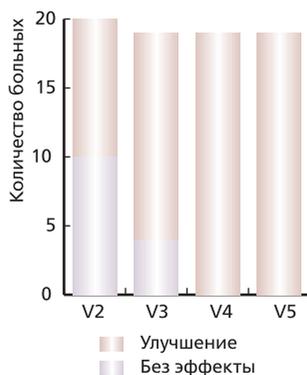
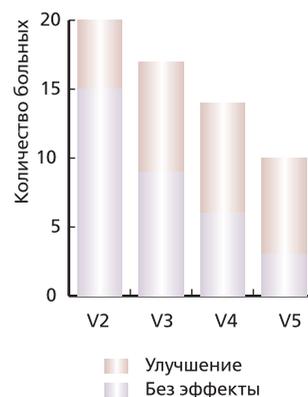


Рис. 3. Оценка эффекта врачом и пациентом при приеме ибупрофена



За время исследования ИП отменили 6 больным 1-й группы из-за уменьшения боли, в то время как в группе 2 препарат отменили 10 пациентам, в т. ч. 8 – из-за появления НЯ и 2 – из-за неэффективности терапии (табл. 4).

Оценки эффективности проведенного лечения пациентом и врачом представлены на рис. 2 и 3. Через месяц от начала терапии (визит 2) улучшение состояния отмечено у 50 % больных основной группы и только у 25 % – группы сравнения. Через 2 месяца (визит 3) улучшение зарегистрировано у 79 % больных 1-й группы

и только у 47 % – 2-й, а отсутствие эффекта от проводимой терапии – у 21 и 53 % соответственно. В конце лечебного периода, т. е. через 4 месяца терапии, улучшение отмечено у всех больных, получавших ПС + ИП, по сравнению с 65 % в группе, принимавшей один ИП.

Таким образом, ПС является эффективным и безопасным препаратом для лечения ОА суставов кистей: уменьшает боль, сохраняет и улучшает функцию суставов, позволяет снизить дозу применяемых НПВС, а в ряде случаев даже отказаться от них. Кроме того, ПС харак-

теризуется прекрасной переносимостью. Хотя и на небольшой выборке, получены некоторые свидетельства влияния пре-

парата на рентгенологические признаки заболевания, а именно, отсутствие рентгенологической динамики через год от

начала лечения. Однако эти интересные данные требуют дальнейшего подтверждения на большей выборке больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонова В.А. Проблема остеоартроза в начале XXI века // *Consilium medicum*. 2000. Т. 2. № 6.
- Creamer P, Hochberg MC. Osteoarthritis. *Lancet* 1997;350:503–08.
- Felson DT, Zang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with view to prevention. *Arthr Rheum* 1998;41:1343–55.
- Алексеева Л.И. Современные подходы к лечению остеоартроза // *РМЖ*. 2003. Т. 11. № 4. С. 201–205.
- Браунштейн Э.М., Брандт К.Д., Альбрехт М. MRI-демонстрация восстановления гипертрофического суставно-хрящевого восстановления при остеоартрите // *Скелетная радиология*. 1990. № 19. С. 335–39.
- Брандт К.Д., Браунштейн Э.М., Виско Д.М. и др. Поперечный разрез передней (черепной) крестообразной связки собаки: подлинная модель остеоартрита у собак (а не просто “повреждение” и “ремонт” хрящей // *Журнал ревматологии*. 1991. № 18. С. 436–46.
- Виньон Э., Арло М., Хартманн Д. и др. Гипертрофическое восстановление суставного хряща при экспериментах с остеоартрозом // *Ежегодник дискуссий по вопросам ревматизма*. 1983. № 42. С. 82–88.
- Мартель-Пеллетье Ж., Зафарулла М., Кодама С. и др. Воздействие интерлейкина-1 на синтез металлопротеиназ, на тканевые ингибиторы металлопротеиназ, плазминогенные активаторы и ингибиторы в суставных хрящах человека, наблюдаемое в лабораторных условиях // *Журнал ревматологии*. 1991. № 18. Прил. 27. С. 80–84.
- Молдован Ф., Пеллетье Ж.П., Хамбор Дж. и др. В человеческом организме коллагеназа-3 (матриксная металлопротеиназа 13) находится по преимуществу в глубоком слое пораженного артритом человеческого хряща; в лабораторных условиях она имитирует эффект фактора трансформирующего роста-бета // *Ревматоидный артрит*. 1997. № 40. С. 1653–61.
- Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Lascau-Coman V, et al. Collagenase-1 and collagenase-3 synthesis in early experimental osteoarthritic canine cartilage. An immunohistochemical study. *J Rheumatol* 1998;25:1585–94.
- Сэнди Дж.Д., Фланнери К.Р., Ним П.Дж. и др. Структура фрагментов агрекана в синовиальной жидкости человека. Свидетельства участия в развитии остеоартрита новой протеиназы, расщепляющей GLU 373-Ala 374-связь интерглобулярного домена // *Журнал клинических исследований*. 1992. № 89. С. 1512–1516.
- Окада Й., Шимней М., Танака О. и др. Локализация матриксной металлопротеиназы-3 (стромелизина) в пораженном остеоартрите хряще и синовии // *Лабораторные исследования*. 1992. № 66. С. 680–90.
- Нгуйен Кв., Морт Дж.С., Рули П.Дж. Преференциальные показатели m-PHK простромелизина применительно к проколлагеназам и локализации суставного хряща в организме человека // *Журнал клинических исследований*. 1992. № 89. С. 1189–1197.
- Мохтай М., Смит Р.Л., Шурман Д.Дж. и др. Показатель содержания желатиназы (желатиназы В) /коллагеназы 92-KD IV типа в пораженном остеоартритом хряще и ее поступление в здоровый суставный хрящ человека с помощью интерлейкина-1 // *Журнал клинических исследований*. 1993. № 92. С. 179–85.
- Уолтер Х., Кавашим А., Небелунг У. и др. Иммуногистохимический анализ нескольких протеолитических энзимов как параметров хрящевой деградации // *Практика патологических исследований*. 1998. № 194. С. 73–81.
- Тоул К., Хунг Х., Бонассар Л. и др. Обнаружение интерлейкина-1 в хрящах больных с остеоартритом: возможная роль аутокрин/паракрин в патогенезе // *Остеоартрит хряща*. 1997. № 5. С. 293–300.
- Пеллетье Ж.П., Фор М.П., Ди Баттиста Ж.А. и др. Координируемый синтез стромелизина, интерлейкина-1 и онкогенных протеинов при остеоартрите в экспериментальных условиях. Иммуногистохимическое исследование // *Американский журнал патологии*. 1993. № 142. С. 95–105.
- Тетлоу Л.К., Адам Д.Дж., Вули Д.Э. Выработка матриксной металлопротеиназы и способствующих воспалительному процессу цитокинов хондроцитами пораженных остеоартритом хрящей человека // *Ревматоидный артрит*. 2001. № 44. С. 585–94.
- Боке Ж., Дайро М., Лангри М. и др. Воздействие подобного интерлейкину-1 фактора (моноядерный клеточный фактор) на синтез протеогликана в выращиваемых суставных хондроцитах человека. Сообщество исследователей в области биохимии и биофизики. 1986. № 134. С. 539–49.
- Пужоль Ж.П., Бриссе М., Журден К. и др. Воздействие моноцитарного клеточного фактора на выработку коллагена выращиваемыми суставными хондроцитами: роль простагландина E2. Сообщество исследователей в области биохимии и биофизики. 1984. № 119. С. 499–508.
- Энротен И., Де Гроот Д., Лабасс А. и др. Воздействие экзогенного IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8 и LIF на выработку цитокинов хондроцитами человека // *Остеоартрит хрящей*. 1996. № 4. С. 163–73.
- Борци Р.М., Маццетти И., Каттини Л. и др. Хондроциты человека служат выражением функциональных хемокиновых рецепторов и выделяют вызывающие деградацию матрикса энзимы в качестве реакции на хемокины C-X-C и C-C // *Ревматоидный артрит*. 2000. № 43. С. 1743–1751.
- Тику К., Лиш Дж.Б., Робертсон Ф.М. Выработка пероксида водорода суставными хондроцитами кролика. Усиление процесса цитокинами // *Журнал иммунологии*. 1990. № 145. С. 690–96.
- Blotman F, Maheu E, Wulwic A, et al. Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment osteoarthritis of the knee and hip. *Rev Rhum (Engl Ed)* 1997;64:825–34.
- Maheu E, Mazieres B, Valat J-P, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip. *Arthritis Rheum* 1998;41:81–91.
- Appelboom T, Schuermans J, Verbruggen G, et al. Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double blind, prospective, placebo - controlled study. *Scand J Rheumatol* 2001;30(4):242–47.
- Lequesne M, Maheu E, Cadet C, et al. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of hip. *Arthritis Care Research* 2002;47:50–58.
- Бадюкин В.В. Симптом-модифицирующее и структурно-модифицирующее действие пиаскледина при остеоартрозе // *Фарматека*. 2005. № 7(102). С. 27–31.
- Maheu E, Coste P. Piасcleline 300: Clinical update

- 1998;1–26.
30. Henrotin YE, Labasse AH, Jaspard JM, et al. Effects of three avocado/soybean unsaponifiable mixtures on metalloproteinases, cytokines and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes. *Clinical Rheum* 1998;17:31–39.
31. Pavelka K, Coste P, Geher P, et al. Efficacy and safety of piасcleдин 300 versus chondroitin sulfate in a 6 months treatment plus 2 months observation in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Rheumatol* 2010. [Epub ahead of print]
32. Бадокин В.В. Пиаскледин – хондропротективный препарат с антицитокиновой активностью // *Consilium Medicum*. 2007. Т. 9. № 8. С. 147–152.
33. Henrotin YE, Sanchez C, Deberg MA, et al. Avocado/soybean unsaponifiables increase aggrecan synthesis and reduce catabolic and proinflammatory mediator production by human osteoarthritic chondrocytes. *J Rheumatol* 2003; 30:1825–34.
34. Altinen L, Saritas ZK, Kose KC, et al. Treatment with unsaponifiable extracts of avocado and soybean increases TGF-beta1 and TGF-beta2 levels in canine joint fluid. *Tohoku J Exp Med* 2007; 211:181–86.
35. Boileau C, Martel-Pelletier O, Caron J, et al. Protective effects of total fraction of avocado/soybean unsaponifiables on the structural changes in experimental dog osteoarthritis: inhibition of nitric oxide synthase and matrix metalloproteinase-13. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R41.
36. Ernst E. Avocado/soybean unsaponifiables (ASU) for osteoarthritis – a systematic review. *Clin Rheumatol* 2003;22:285–88.
37. Christensen R, Bartele EM, Astrup A, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in Osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16(2):339–408.
38. Maheu E, Cadet C, Marty M, et al. Evaluation of the Structure-Modifying Effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in Hip Osteoarthritis (OA): Results of the American College of Rheumatology, Pennsylvania, PA; 2009, abstr. 847.

Информация об авторах:

- Алексеева Людмила Ивановна** – заведующая лабораторией остеоартроза НИИР РАМН. E-mail: Alekseeva@irramn.ru;
- Чичасова Наталья Владимировна** – профессор кафедры ревматологии ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова. Тел. 8 (499) 614-35-22;
- Кашеварова Наталья Гавриловна** – врач НИИР РАМН. Тел. 8 (499) 614-44-78;
- Шарапова Евгения Павловна** – научный сотрудник НИИР РАМН. Тел. 8 (499) 614-44-78;
- Братыгина Елена Александровна** – младший научный сотрудник НИИР РАМН. Тел. 8 (499) 614-44-78;
- Зайцева Елена Михайловна** – младший научный сотрудник НИИР РАМН. Тел. 8 (499) 614-44-78;
- Иммамединова Гюзель Рашидовна** – ассистент кафедры ревматологии ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова. Тел. 8 (499) 614-35-22