

Опубликовано: **Мед новости.- 2012.-№7.-С 57-63**

Р.В. Хурса, И.Л. Месникова, Е.В. Яковлева

**АМБУЛАТОРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ОСТЕОАРТРОЗА:
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ХОНДРОМЕДА ПРИ МОНОТЕРАПИИ
В РАЗНЫХ РЕЖИМАХ ДОЗИРОВАНИЯ**

Белорусский государственный медицинский университет

Остеоартроз (ОА) – хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание суставов, характеризующееся деградацией суставного хряща с последующими изменениями в субхондральной кости и развитием краевых остеофитов, сопровождающееся сопутствующим поражением синовиальной оболочки, связок, капсулы сустава и околоуставных мышц.

ОА является наиболее распространенной суставной патологией во всех странах мира и по своей частоте среди всех заболеваний занимает 4-е место у женщин, 8-е у мужчин. По данным ревматологов Европы и США на долю ОА приходится до 70% всех ревматических болезней и около 80% всех заболеваний суставов. Это составляет 10-16% населения земного шара, причем в 10% случаев ОА, особенно крупных суставов, приводит к инвалидности пациентов [5, 8].

Это заболевание является результатом взаимодействия многих генетических и средовых факторов, нарушающих метаболизм в хрящевой ткани с преобладанием катаболических процессов над анаболическими. Хондроциты начинают продуцировать неполноценные низкомолекулярные белки матрикса (основного вещества), неспособные формировать агрегаты с глюкокуроновой кислотой и прочно удерживать воду. Избыточная вода поглощается коллагеном, который набухает, разволокняется и разрывается, перерождается и разрушается матрикс. Все это снижает прочность и амортизационные свойства хряща.

Высвобождающиеся продукты распада хондроцитов и коллагена индуцируют воспаление синовиальной оболочки (реактивный синовит). Воспаление способствует усугублению морфологических изменений гиалинового хряща с его дегенерацией и уменьшением объема, а ответная реакция костной ткани выражается в образовании остеофитов. Таким образом, персисти-

рующему воспалению в тканях сустава принадлежит важная роль в прогрессировании ОА, поэтому заболевание часто называют артрозо-артритом или остеоартритом (особенно в зарубежной литературе).

Развитию ОА способствует несоответствие механических нагрузок на сустав состоянию хряща: либо структура хрящевой ткани неадекватна обычным нагрузкам (генетически «слабые» суставной хрящ, субхондральная кость, связки или мышцы), либо при нормальных суставных структурах реализуется совокупный эффект повторных чрезмерных механических напряжений. Поэтому факторами риска ОА являются избыточная масса тела, эндокринные, метаболические и другие заболевания (например, сахарный диабет, гиперурикемия, артериальная гипертензия, гипермобильность суставов и др.), а также отягощенная наследственность и возраст (хотя ОА не является следствием простого старения хряща).

ОА, как правило, развивается медленно, исподволь, поэтому лечение обычно начинается уже при развернутой клинико-рентгенологической картине заболевания.

Основной симптом ОА – суставная боль различного характера: механическая (при нагрузке), тупая ночная, кратковременная «стартовая», боль при определенных движениях (из-за сдавления нервных окончаний при фиброзе суставной капсулы и реактивном тендобурсите). Возможна и так называемая «блокада сустава» («заклинивание», «застывший сустав»). Нередко отмечается реактивный синовит и рефлекторный спазм близлежащих мышц, что сопровождается постоянными болями, утренней скованностью до получаса, припухлостью, локальной гипертермией и гиперемией сустава.

Характерной особенностью ОА является образование с течением времени различных деформаций (что обусловило устаревшее название болезни – «деформирующий остеоартроз»): узелки Гебердена и Бушара, деформация I плюснефалангового сустава, вальгусная или варусная деформация ног при гонартрозе и др. Часто наблюдается ограничение подвижности суставов, «хруст» в них, хотя развитие костных анкилозов нетипично.

Основной целью лечения ОА является замедление прогрессирования дегенерации хряща, максимальное сохранение функции сустава и, в конечном счете, улучшение качества жизни пациентов, предотвращение инвалид-

ности.

Стратегия управления ОА предполагает, в первую очередь, нефармакологические методы воздействия:

- нормализацию массы тела (если пациент тучен);
- модификацию образа жизни;
- механическую разгрузку суставов (исключение чрезмерных физических нагрузок, использование трости при ходьбе, различных ортезов и приспособлений, и др.);
- физические упражнения, направленные на укрепление мышц конечностей;
- разнообразные физические методы лечения и массаж, имеющие целью улучшение кровоснабжения, купирование болевого синдрома, уменьшение воспаления;
- реализацию образовательных программ для пациентов, благоприятное влияние которых на эффективность лечения ОА показано многочисленными исследованиями. Осознание пациентом необходимости считаться с наличием хронического заболевания, с которым надо научиться жить и работать, приводит к пробуждению мотивации для использования всех возможных методов лечения, которые в результате помогают справляться с болью, улучшают качество жизни и поддерживают функцию суставов, а также уменьшают число визитов к врачу.

Важную роль играют также медикаментозные и хирургические методы лечения ОА. Если последние можно отнести, скорее, к методам улучшения качества жизни больных, особенно в далеко зашедших случаях, нежели к методам влияния на развитие болезни, то возможности современной фармакологии открывают пути решения иных задач при лечении ОА.

Фармакологические средства лечения ОА включают 2 основных класса симптоматических лекарственных средств: препараты быстрого действия и препараты медленного действия. К первым относятся анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые уменьшают выраженность боли, припухлость, скованность и улучшают функцию суставов на фоне действия препарата, ко вторым – так называемые «хондропротекторы», которые замедляют процесс дегенеративных изменений в суставах. В перспективе предполагается создание и использование препаратов, модифицирующих структуру хряща («истинных» хондропротекторов), хотя пока ни для одного лекарственного средства не подтверждено именно такое

действие.

Медленно действующие препараты обладают как определенными хондропротективными свойствами, так и достаточно выраженным влиянием на боль и функциональное состояние суставов. Наступления их эффекта можно ожидать обычно спустя 2-8 недель от начала лечения, а его сохранения -- в течение последующих 3-6 месяцев. Эта группа средств представлена препаратами на основе хондроитин-сульфата (структур, хондросульф, хондролон, хонсурид, хондромед), гликозамин-сульфата (ДОНА, артрил и др.), гиалуроновой кислоты (гиалган, синвиск), а также их комбинациями, в том числе с природными биологически активными компонентами: диасереин (арт-50), неомыляющиеся соединения сои и авокадо (пиаскледин), алфлутоп (биогенный стимулятор с антигиалуронидазной, противовоспалительной и регенеративной активностью).

Хондроитинсульфат -- сульфатированный гликозаминогликан матрикса суставного хряща, с которым связывают его гидрофильные свойства. Лечебное действие хондроитинсульфата реализуется в организме по нескольким направлениям:

- являясь натуральным гликозаминогликаном, он заменяет недостающий хондроитинсульфат суставного хряща, участвует в построении коллагеновых волокон хрящевой ткани;

- ингибирует ферменты деградации в хрящевом матриксе (металлопротеиназы), снижает активность гиалуронидазы, частично блокирует выброс свободных кислородных радикалов, может блокировать хемотаксис, антигенные детерминанты;

- подавляет апоптоз, вызванный оксидом азота;

- стимулирует функционирующие хондроциты при синтезе компонентов матрикса.

- уменьшает продукцию и выброс в синовиальную жидкость медиаторов воспаления и боли (лейкотриена В₄, простагландина Е₂), вызывает опосредованный противовоспалительный эффект, сравнимый с таковым у салициловой кислоты.

Как установлено рядом исследований, в том числе на основе метаанализа, в результате многостороннего влияния хондроитинсульфата восстанавливается физиологическая механическая и эластическая целостность матрикса, что улучшает мобильность сустава. Одновременно уменьшается интенсивность боли и воспаления, что позволяет больному снизить дозу принима-

емых НПВП [1, 4].

При пероральном приеме биодоступность хондроитинсульфата составляет только 15%, что обуславливает необходимость приема достаточно больших доз, но он хорошо адсорбируется и накапливается в высоких концентрациях в синовиальной жидкости, хорошо переносится, а терапевтическое действие препарата сохраняется в течение 3 месяцев после отмены [4, 7].

На фармацевтическом рынке Беларуси недавно появился отечественный препарат хондроитинсульфата – ХОНДРОМЕД, капсулы по 250 мг (Лекфарм, РБ). Публикаций об опыте клинического использования хондромеда в доступной литературе практически не имеется, хотя вопрос об эффективности генерического средства всегда актуален для потребителя. Не менее важным является также вопрос о дозе и режиме приема лекарственного средства, так как эти условия значительно влияют на приверженность пациентов лечению. Существующие рекомендации относительно хондроитинсульфата предполагают его прием в дозах 1000-1500 мг в сутки на протяжении 1-6 мес. (решение принимается врачом для каждого пациента индивидуально и, чаще всего, интуитивно). Однако врач должен иметь объективные критерии адекватности суточной дозы и продолжительности лечения избранным препаратом, равно как и должен располагать объективными критериями оценки эффективности назначенного лечения.

Эти обстоятельства определили **цель настоящего исследования**: оценить клиническую эффективность амбулаторного лечения пациентов с ОА препаратом ХОНДРОМЕД (Лекфарм, РБ) в виде монотерапии на протяжении 2-х месяцев при разных режимах дозирования.

Материал и методы исследования. В амбулаторных условиях нескольких поликлиник г. Минска проведено рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование 80 пациентов, страдающих ОА с преимущественным поражением коленных и тазобедренных суставов. Критериями исключения служили сопутствующие хронические заболевания в фазе обострения, в стадии декомпенсации или требующие активной терапии

с использованием нескольких препаратов, онкологические заболевания, непереносимость хондроитинсульфата в анамнезе, нежелание пациентов выполнять протокол исследования.

Основную группу (пациенты, получавшие хондромед) составили 55 чел. (группа №1), контрольную (пациенты, получавшие плацебо) -- 25 чел. (группа №2). Основная группа случайным образом была разбита на две подгруппы: в одной хондромед назначался по 2 табл. 3 раза в день (1500 мг/сут.) на протяжении 8 недель (подгруппа №1.1, 30 чел.), в другой -- по 2 табл. 3 раза в день на протяжении 3 недель, затем -- по 2 табл. 2 раза в день (1000 мг/сут) на протяжении следующих 5 недель (подгруппа №1.2, 25 чел.). Других препаратов и активных физических методов лечения (курсы физиотерапевтических процедур, массажа, ЛФК) пациенты всех групп не получали. Допускался эпизодический прием НПВП при сильных болях внутрь или местно в виде мазей, гелей. Продолжительность наблюдения пациентов всех групп составила 2 месяца.

Все пациенты были тщательно обследованы клинически (анамнез, физикальное обследование), рентгенологически (суставы), дважды (в начале и в конце наблюдения) проведены: общие анализы крови (ОАК) и мочи (ОМ), биохимические анализы крови (БАК) с исследованием острофазовых показателей, функциональных печеночных тестов, холестерина, мочевины и др. Трижды (исходно, через месяц и еще через месяц) оценивались состояние и функционирование суставов: суставной счет (количество болезненных суставов), количество воспаленных суставов, продолжительность и выраженность скованности, проводились общая оценка боли в баллах (0-3) и оценка боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в баллах от 0 до 100 [10], определялось функциональное состояние тазобедренных и коленных суставов по суммарному альгофункциональному индексу Лекена в баллах [5], функциональные возможности по Станфордской анкете оценки здоровья (HAQ) в баллах [9]. Одновременно (также трижды за период наблюдения) проводилась оценка нервно-психической адаптации (по опроснику И.Н.Гурвича) в баллах [3] и иммунно-эндокринной составляющей адаптации (по опроснику Л.Х.Гаркави) [2], результатом чего являлось отнесение пациента к одному из трех состояний: «здоровье», «предболезнь», «болезнь». Исследовалось качество жизни (КЖ) по валидиро-

ванной нами русскоязычной версии общего опросника RAND-36, включающего 36 вопросов, подразделённых на 9 шкал: PF (физическое функционирование), RP (ролевые ограничения, обусловленные проблемами физического здоровья), RE (ролевые ограничения, обусловленные личными или эмоциональными проблемами), EF (энергичность/усталость), EW (эмоциональное самочувствие), SF (социальное функционирование), BP (телесная боль), GH (общее восприятие здоровья) и HH (сравнение самочувствия с предыдущим годом). Результаты представляются в баллах от 0 до 100, более высокий балл соответствует лучшему состоянию здоровья [6].

Качественная характеристика эффективности лечения (без эффекта, умеренный эффект, хороший эффект) оценивалась в конце наблюдения, как врачом, так и пациентом.

Значения величин представлялись в виде средних и стандартных ошибок ($M \pm m$) или, при распределениях, отличных от нормального, медианы и квартилей (нижних и верхних) – Me (25%; 75%). Достоверность различий определяли непараметрическими критериями Манна–Уитни и Вилкоксона. Сравнение частотных характеристик проводили с использованием статистики χ^2 и критерия Макнемара. Различие между параметрами считали статистически достоверным при $P < 0,05$. Вычисления проводились с использованием программного пакета Statistics for Windows 6.0.

Результаты исследования.

Исследование завершили 27 пациентов подгруппы №1.1, 24 пациента подгруппы №1.2 (итого 51 пациент основной группы) и 23 пациента контрольной группы №2. Причинами выбытия были несоблюдение пациентами протокола исследования и нежелание продолжить наблюдение (4 чел.), 2 пациента из основной группы отказались от дальнейшего участия в связи со случившимися эпизодами колики (печеночной, почечной), которые и ранее наблюдались у этих пациентов вследствие мочекаменной болезни и калькулезного холецистита.

В обеих группах преобладали женщины: в основной их было 44 чел. (86,3%), в контрольной – 18 чел. (78,3%).

Большинство пациентов обеих групп имели избыточную массу тела или ожирение, а также отягощенную наследственность по ОА. Так нормальный индекс массы тела (ИМТ) имели только 27,4% (14 чел.) пациентов основной группы и 26,1% (6 чел.) -- контрольной, отягощенную наследственность -- 60,8% (31 чел.) и 60,9% (14 чел.) соответственно.

В обеих группах у подавляющего большинства пациентов рентгенологически диагностированы 1 и 1-2 стадии артроза, сопутствующий остеохондроз позвоночника имели 27,4% (14 пациентов) основной группы и 26,1% (6) -- контрольной. Патологических отклонений в ОАК, ОАМ и по большинству исследованных показателей БАК (холестерин, мочевины, билирубин и другие функциональные показатели печени, глюкоза и др.) не обнаружено, кроме С-реактивного протеина, который в небольших количествах выявлялся у некоторых пациентов обеих групп.

Исходная клиническая характеристика пациентов групп наблюдения, завершивших исследование, приведена в таблице 1, из которой видно, что статистически значимых отличий между группами и подгруппами по приведенным признакам не имелось.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов групп наблюдения исходно, $M \pm m$ или Me (25%; 75%)

Признак	Группа №1, подгруппы		Группа №2 (n=23)
	№1.1, n=27	№1.2, n=24	
Возраст, лет	55,9 ± 1,9	53,7 ± 1,9	50,6 ± 3,0
Длительность заболевания, лет	6,7 ± 1,3	6,0 ± 1,0	4,4 ± 0,9
Индекс массы тела (ИМТ)	27,7 ± 0,8	30,1 ± 1,1	27,9 ± 1,1
Суставной счет (кол-во болезненных суставов)	4,5 (4,0; 7,5)	3,5 (2,0; 5,5)	4,0 (2,0; 5,0)
Количество воспаленных суставов	0,0 (0,0; 0,5)	0,5 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)
Продолжительность скованности, мин	5,0 (2,0; 10,5)	2,0 (1,0; 11,0)	2,0 (0,0; 5,0)
Выраженность скованности (баллы от 0 до 2)	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,0)	1,0 (0,0; 2,0)
Общая оценка боли (баллы от 0 до 3)	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (2,0; 2,5)	2,0 (1,0; 2,0)

ВАШ, баллы	50,0 (45,5; 53,5)	47,5 (42,5; 51,0)	48,0 (34,0; 53,0)
Индекс Лекена (тазобедренные суставы), баллы	4,5 (0,0; 8,0)	4,0 (0,0; 9,5)	1,0 (0,0; 7,0)
Индекс Лекена (коленные суставы), баллы	8,5 (6,5; 10,5)	7,5 (1,0; 12,0)	7,0 (2,0; 10,0)
НАQ, баллы	5,0 (3,0; 6,0)	4,0 (2,5; 5,5)	4,0 (1,0; 5,0)
Шкала Гурвича, баллы	28,0 (17,0; 37,0)	30,0(22,5; 43,5)	27,0 (16,0; 45,0)
СОЭ, мм рт.ст.	12,6 ± 1,4	12,9 ± 1,9	14,2 ± 2,7
С-реактивный протеин, мг/л	0,0 (0,0; 1,5)	3,0 (0,0; 6,0)	0,0 (0,0; 3,1)

В качестве сопутствующих заболеваний в обеих группах отмечены: артериальная гипертензия (13 и 9 чел. в группах №1 и №2 соответственно), хронические формы ИБС (5 и 2 чел.), бронхиальная астма (4 и 1 чел.), мочекаменная болезнь, пиелонефрит (3 и 2 чел.), хронические заболевания органов пищеварения – гастрит и пептическая язва (по 2 чел. в каждой группе), холецистит (5 и 2 чел. соответственно), гепатит (3 и 1 чел.), панкреатит (1 пациент в основной группе). Отмечены также аутоиммунный тиреоидит (по 2 чел. в каждой группе), системный остеопороз (2 чел. в группе №2), ревматическая полимиалгия (по одному пациенту в каждой группе) и хроническая ревматическая болезнь сердца (2 чел. в основной группе).

Исходное состояние иммуно-эндокринной составляющей адаптации пациентов обеих групп по опроснику Л.Х.Гаркави представлено на рис. 1, отражающем долю лиц, адаптация которых отнесена к одному из трех состояний: «здоровье», «предболезнь», «болезнь». В основной группе, как во всей (№1), так и в ее подгруппах №1.1 и №1.2, оказалась достоверно большей доля пациентов с адаптацией, отнесенной к состоянию «болезнь», чем в контрольной (группа №2), $P < 0,05$.

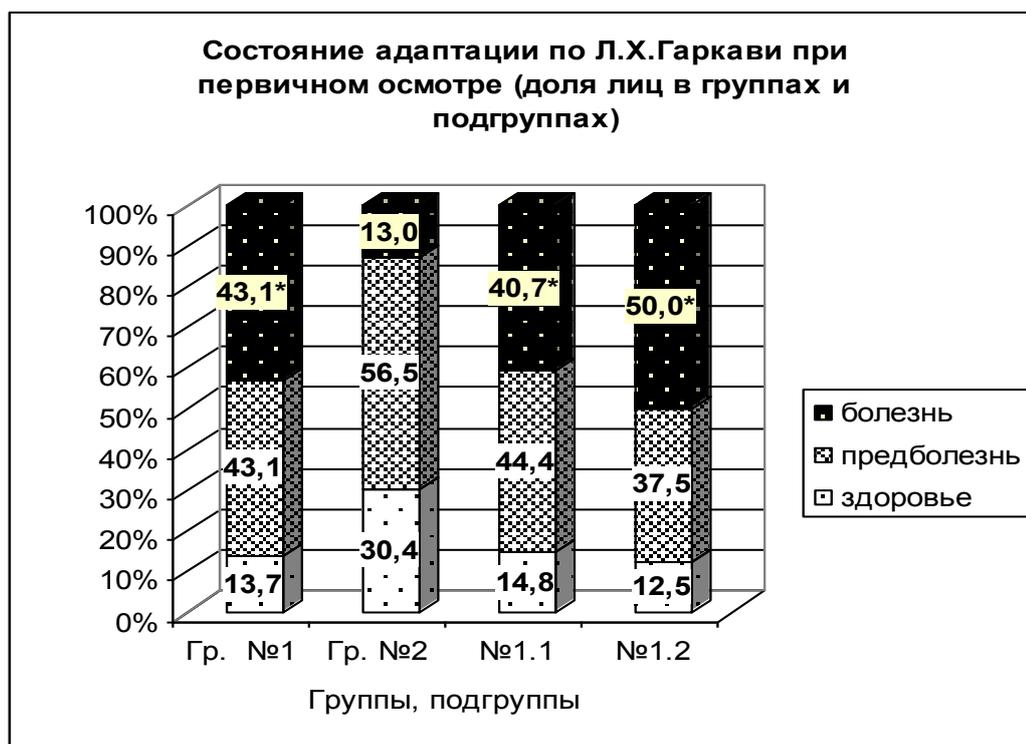


Рисунок 1- Исходное состояние адаптации по Л.Х.Гаркави в группах наблюдения: доля пациентов в группе №1 (в целом), в ее подгруппах (№1.1 и №1.2) и в группе №2

*-достоверные различия с группой №2 (контрольной)

По исходному качеству жизни пациенты обеих групп были сопоставимы (табл. 2), причем большинство показателей значительно отличались от возможного максимума (100 баллов), как по физическому (PF, RP, BP, GH), так и по психологическому (все остальные шкалы) компонентам. Хотя в основной группе некоторые показатели (шкалы) КЖ исходно выглядели несколько хуже, но различия не были статистически достоверными.

Таблица 2- Показатели качества жизни в группах и подгруппах исходно и в конце периода наблюдения, $M \pm m$ или Me (25%; 75%)

Шкала КЖ	Группа № 1, подгруппы		Группа № 2
	№ 1.1	№ 1.2	
PF	55,2±5,2	65,5±3,2	62,6±6,7
RP	25,0 (0,0;50,0)	25,0 (0,0; 75,0)	25,0 (0,0; 75,0)
RE	33,3 (33,3;83,3)	49,9 (33,3;83,3)	66,6 (33,3;100,0)
EF	43,5±2,1	45,3±3,4	49,4±5,8
EW	53,7±2,4	51,7±3,3	59,1±5,6
SF	62,5 (50,0;75,0)	62,5 (50,0;75,0)	62,5 (50,0; 87,5)
BP	49,1±3,6	45,4±4,0	47,5±5,0
GH	45,0±3,4	43,5±3,0	50,0±5,2
HH	25,0 (25,0;50,0)	50,0 (25,0;50,0)	50,0 (25,0; 50,0)

Через месяц лечения в обеих подгруппах основной группы отмечено статистически достоверное улучшение (относительно исходного) по подавляющему большинству показателей поражения суставов и характеристикам болевого синдрома (табл. 1, 3). При заключительном осмотре эти показатели еще более улучшились (снизились), либо остались на уровне предыдущего осмотра (суставной счет, количество воспаленных суставов, продолжительность скованности, общая оценка боли и по шкалам ВАШ, НАQ, по индексам Лекена), достоверно отличаясь от исходного уровня ($P=0,04-0,0001$). Только уменьшение выраженности скованности в подгруппе №1.1 было статистически недостоверно: с 1,0 (1,0; 2,0) балла исходно до 1,0 (1,0; 1,0) балла в конце наблюдения ($P=0,09$), табл.3.

Таблица 3- Динамика показателей суставного синдрома при осмотрах через месяц (II) и в конце периода наблюдения (III), Me (25%; 75%)

Осмотр	Показатель	Группа		
		№1.1	№1.2	№2
II	Суставной счет, кол-во	4,0 (1,0; 6,5)*	2,0 (2,0; 4,0)	2,0 (1,0; 4,0)
III	Суставной счет, кол-во	2,0 (1,0; 4,0)** ^λ	2,0 (1,0; 3,0) ^λ	2,0 (2,0; 4,0)
II	Воспал. суст., кол-во	0,0 (0,0; 0,0)*	0,0 (0,0; 0,5) *	0,0 (0,0; 0,0)
III	Воспал. суст., кол-во	0,0 (0,0; 0,0) ^λ	0,0 (0,0; 0,0) ^λ	0,0 (0,0; 0,0)
II	Скованость, прод-ть, мин	3,0 (1,0; 6,5) *	2,0 (1,0; 4,0) *	2,0 (0,0; 3,0)
III	Скованость, прод-ть, мин	2,0 (1,0; 5,0) ^λ	1,0 (0,5; 2,0) ** ^λ	2,0 (0,0; 5,0)
II	Скован. выраж., (балл)	1,0 (1,0; 1,5)	1,0 (1,0; 2,0)*	1,0 (0,0; 2,0)
III	Скован. выраж., (балл)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0) ^λ	1,0 (0,0; 1,0)
II	Общ. оценка боли, (балл)	1,0 (1,0; 2,0)*	1,0 (1,0; 2,0) *	2,0 (1,0; 2,0) *
III	Общ. оценка боли, (балл)	1,0 (1,0; 1,0) ^λ	1,0 (1,0; 1,5) ^λ	1,0 (1,0; 2,0) ^λ
II	Боль, ВАШ (балл)	31,5 (18,0; 48,0) *	25,0 (19,5; 34,5) *	34,0 (17,0; 48,0) *
III	Боль, ВАШ (балл)	22,5 (8,0; 33,0) ** ^λ	19,5 (10,0; 25,0) ** ^λ	34,0 (17,0; 50,0) ^λ
II	Лекен т/бедр. (балл)	1,5 (0,0; 7,0) *	5,0 (0,0; 7,5)	0,0 (0,0; 7,0)*

III	Лекен т/бедр. (балл)	0,0 (0,0; 5,0) ** χ	2,0 (0,0; 5,0) ** χ	0,0 (0,0; 8,0)
II	Лекен колен. (балл)	5,5 (3,5; 6,5) *	6,5 (1,5; 8,0) *	6,0 (1,0; 9,0) *
III	Лекен колен. (балл)	4,0 (2,0; 5,0) ** χ	6,0 (0,0; 7,5) ** χ	6,0 (2,0; 10,0)
II	HAQ (балл)	3,5 (2,0; 4,0) *	3,0 (1,5; 5,0) *	3,0 (1,0; 4,0)*
III	HAQ (балл)	1,5 (1,0; 3,0) ** χ	2,5 (0,5; 4,0) ** χ	3,0 (1,0; 5,0)

Примечание -* - достоверные различия ($P < 0,05$) показателей в соответствующей группе исходно и через месяц лечения (осмотр II);

** - достоверные различия ($P < 0,05$) показателей в соответствующей группе при втором (II) и последнем (III) осмотрах;

χ - достоверные различия показателей в соответствующей группе исходно и в конце периода наблюдения (III), $P < 0,05$

В группе №2 тоже произошло улучшение через месяц наблюдения, но только по общей оценке боли, по шкалам ВАШ, HAQ и индексам Лекена ($P = 0,007-0,04$). Однако к концу наблюдения это улучшение сохранилось только по общей оценке боли и ВАШ, по остальным «суставным» показателям достоверных отличий с исходным состоянием уже не выявлялось ($P > 0,05$), табл. 3. Такое клиническое улучшение в контрольной группе показателей, отражающих суставную боль, является, очевидно, результатом психологической составляющей наблюдения и «лечения» (плацебо-эффект). Это обстоятельство подтверждает важную роль психотерапевтических методик в комплексном лечении ОА.

Поскольку со второго месяца лечения в подгруппе №1.2 использовалась меньшая доза хондромеда, чем в №1.1, было проведено сопоставление изменений «суставных» показателей в этих подгруппах и в группе контроля при осмотрах через месяц (II) и в конце периода наблюдения (III) (табл. 3). Установлено, что в обеих подгруппах основной группы улучшение показателей функционирования крупных суставов и боли одинаково нарастало от осмотра к осмотру, тогда как в контрольной ни один из этих показателей достоверно не отличался в конце наблюдения от предыдущего осмотра (после месяца наблюдения). Это указывает, по-первых, на реально нарастающий по мере использования хондромеда положительный эффект лечения, а во-

вторых, на отсутствие существенных различий между подгруппами, получавшими препарат в разных дозах в течение второго месяца приема.

Между собой к концу наблюдения подгруппы 1.1 и 1.2 по «суставным» показателям достоверно не отличались, но имели лучшие показатели по болевому синдрому по сравнению с контрольной группой: общая оценка боли в подгруппе №1.1 была достоверно меньше ($P=0,046$), чем в группе №2, в подгруппе № 1.2 – также меньше, хотя статистически недостоверно ($P=0,077$). Зато по ВАШ в подгруппе №1.2 отличия в лучшую сторону по сравнению с контрольной были достоверны ($P=0,036$), тогда как в №1.1 имелась только положительная тенденция ($P=0,066$ с группой №2).

Показатели нервно-психической адаптации (по И.Н.Гурвичу) в основной и контрольной группах статистически значимо не отличались между собой как исходно, так и при последующих осмотрах. Однако в основной группе (в обеих ее подгруппах) от осмотра к осмотру отмечалось достоверное ($P=0,01-0,001$) улучшение (снижение) показателей шкалы И.Н.Гурвича, тогда как в группе контроля колебания значений этого показателя в динамике статистически не различались (табл. 4).

Таблица 4 – Показатели нервно-психической адаптации по И.Н.Гурвичу в группах в процессе наблюдения, баллы, Ме (25%; 75%)

Осмотры	Группы наблюдения		
	№ 1.1	№ 1.2	№ 2
I	28,0 (17,0;37,0)	30,5 (22,5; 43,5)	27,0 (16,0; 45,0)
II	25,0 (14,0; 34,0)*	26,5 (13,5; 40,0)*	30,0 (17,0; 41,0)
III	22,0 (14,0; 18,0)** λ	19,0 (11,0; 37,0)** λ	21,0 (14,0; 41,0)

Примечание - *- достоверные различия показателей в соответствующей группе исходно (I) и при следующем (II) осмотре, $P<0,05$;

** - достоверные различия показателей в соответствующей группе при втором (II) и последнем (III) осмотрах, $P<0,05$.

λ - достоверные различия показателей в соответствующей группе исходно и в конце периода наблюдения (III), $P<0,05$

Несомненная положительная динамика отмечена в подгруппах основной группы и в состоянии иммуно-эндокринной составляющей адаптации

по Л.Х.Гаркави. Так доля лиц с адаптацией «здоровье» достоверно увеличилась с каждым последующим осмотром в группах №1.1 и №1.2 ($P \leq 0,01$), тогда как в контрольной группе к концу наблюдения она даже достоверно уменьшилась. Соответственно изменялись доли лиц с состоянием «болезнь»: в контрольной группе они достоверно увеличивались при последующих осмотрах относительно первичного осмотра, а в группах №1.1 и №1.2 – уменьшались, хотя только в группе №1.1 отличия с исходным уровнем были статистически достоверны, $P=0,03$ (Рис. 2).



Рисунок 2 – Изменение состояний адаптации по Л.Х.Гаркави в процессе наблюдения (доли лиц в группах, имеющих разную адаптацию: «здоровье», «предболезнь», «болезнь»)

*- достоверные различия с первым осмотром в этой группе

Значительные внутригрупповые изменения в процессе наблюдения произошли также по показателям КЖ: в обеих подгруппах основной группы уже через месяц достоверно улучшились все физические и психологические показатели, кроме SF (социальное функционирование), а в конце наблюдения все без исключения показатели высоко достоверно ($P=0,002$ и менее) в лучшую сторону отличались от исходных значений. В контрольной группе при втором осмотре отмечена достоверно положительная динамика только по по-

казателям RP, GH (физические компоненты здоровья) и NN (сравнение самочувствия с предыдущим годом), $P=0,03-0,04$. Причем при последнем осмотре достоверные отличия в лучшую сторону сохранились только по показателю NN. Динамика показателей КЖ в группах при первом и последующих осмотрах отражена на рис. 3.

Ни в одной из групп отрицательной динамики лабораторных показателей в процессе и в конце наблюдения не было отмечено. Пациенты также не отметили каких-либо побочных эффектов лечения или плохой переносимости назначенных препаратов.

Общая оценка эффективности лечения к концу наблюдения в группах представлена в табл. 5, из которой видно, что в подгруппах основной группы по мнению лечащих врачей хороший и удовлетворительный эффект лечения был достигнут у всех пациентов, тогда как в контрольной у подавляющего большинства пациентов эффекта не было. Хотя какое-то положительное воздействие «лечения» было найдено и в этой группе -- у 34,8% (8 чел.), что согласуется с хорошо известным 30-40%-ным плацебо-эффектом для многих способов лечения терапевтических заболеваний.

Таблица 5 – Общая оценка эффективности лечения (по мнению врачей и по мнению пациентов), % (абс.)

Группа	Врачи			Пациенты		
	Эффект			Эффект		
	Нет	Удовл.	Хороший	Нет	Удовл.	Хороший
№1.1	0% (0) *	29,6% (8)	70,8% (17) *	3,7 % (1) *	29,6% (8)	66,7% (18) *
№1.2	0% (0) *	29,2% (7)	64,7% (33) *	0 % (0) *	45,8% (11)	54,2% (13) *
№2	65,2% (15)	34,8% (8)	0% (0)	47,9% (11)	34,8% (8)	17,4% (4)

Примечание - *- достоверные различия показателя в группах №1.1 и №1.2 с группой №2, $P<0,05$

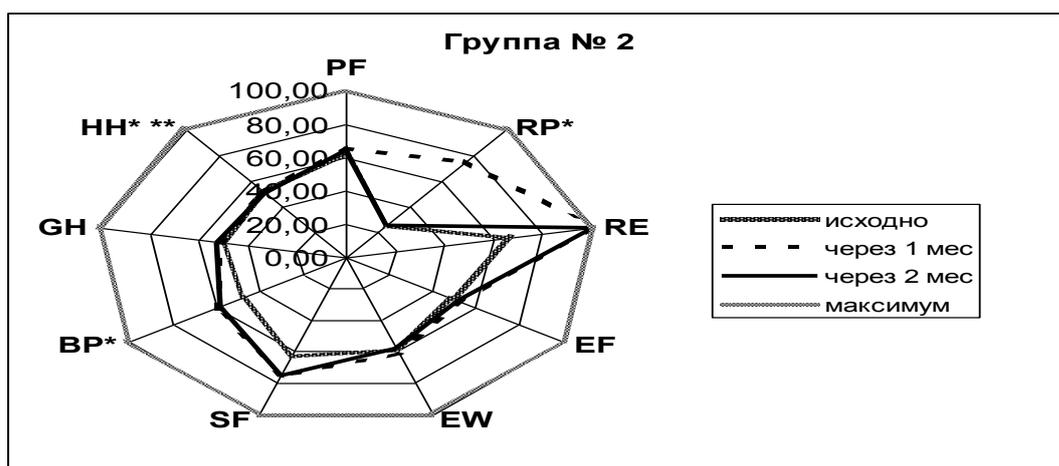
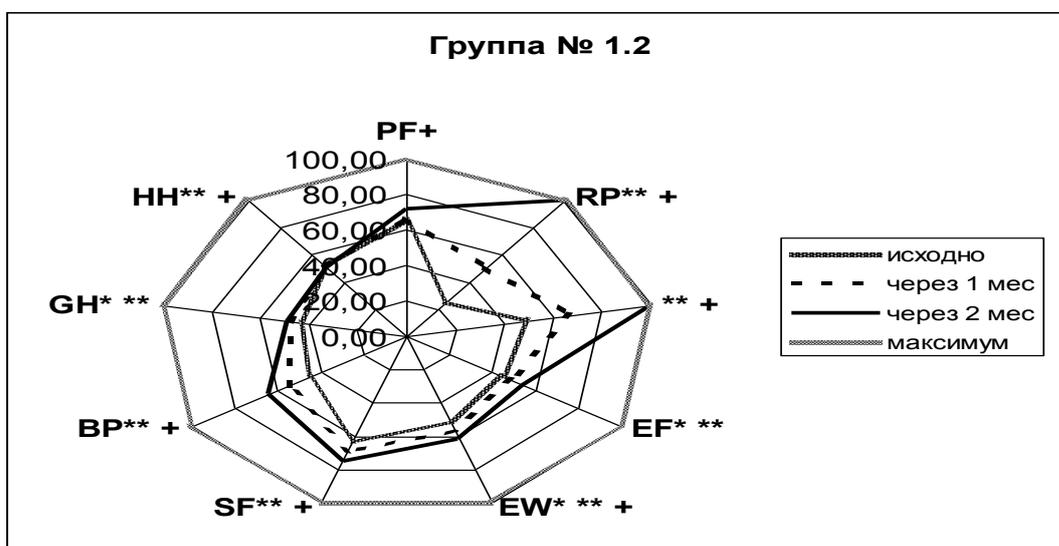
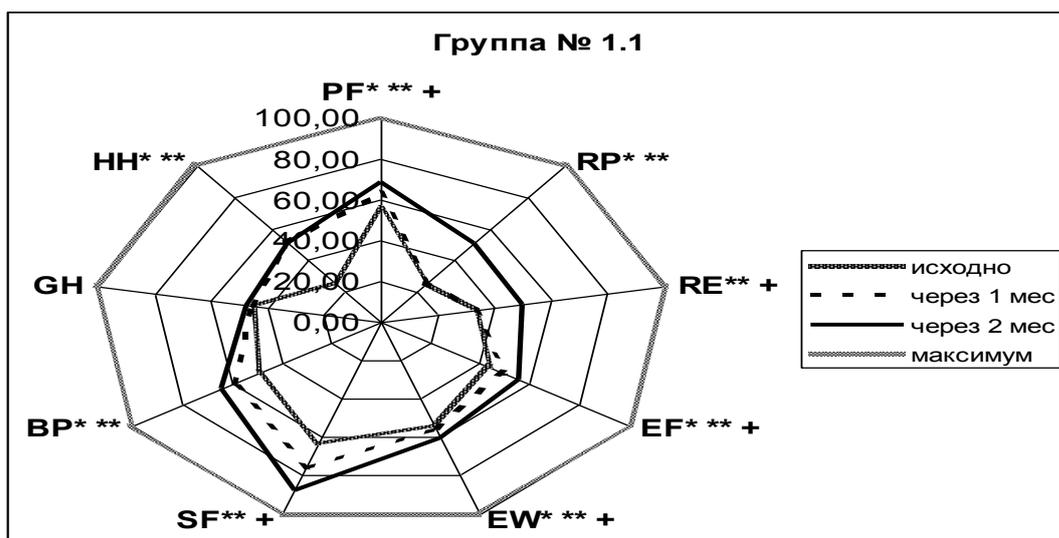


Рисунок 4 – Изменение показателей качества жизни в группах в процессе наблюдения (исходно и при последующих осмотрах).

*- достоверные различия показателя в соответствующей группе исходно и при следующем осмотре через 1 месяц, $P < 0,05$;

** - достоверные различия показателя в соответствующей группе при втором (через 1 месяц) и последнем осмотрах, $P < 0,05$.

+ - достоверные различия показателя в соответствующей группе исходно и в конце наблюдения (через 2 месяца), $P < 0,05$

Пациенты эффект лечения оценили как хороший и средний в основной группе в 98% случаев, а в контрольной – в 52,2%, а отсутствие эффекта – в 2,0% и в 47,9% соответственно. Такой разброс субъективных оценок врачей и пациентов по группе №2 (пациенты оценили более высоко результаты лечения) лишний раз доказывает влияние на пациента постоянного контакта с врачом, внимания к нему и подчеркивает важность психологической составляющей лечения, даже если это плацебо. Статистически значимых отличий в оценках эффективности лечения между подгруппами основной группы не выявлено, как по оценкам врачей, так и по оценкам пациентами.

Препарат не имел побочных эффектов (как по субъективным оценкам, так и по данным использованных общепринятых лабораторных исследований) и хорошо переносился пациентами.

Таким образом, проведенное рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование продемонстрировало несомненную эффективность препарата **Хондромед** (Лекфарм, Беларусь) в амбулаторном лечении (в виде монотерапии) пациентов с остеоартрозом (с преимущественным поражением коленных и тазобедренных суставов 1-2 рентгенологических стадий). Это подтверждается статистически достоверной положительной динамикой не только «суставных» показателей (суставной счет, количество воспаленных суставов, продолжительность и выраженность скованности, оценка боли, тазобедренный и коленный индексы Лекена, анкета здоровья HAQ), но и улучшением всех показателей качества жизни (по опроснику RAND-36), нервно-психической адаптации по И.Н.Гурвичу и иммуно-эндокринной составляющей адаптации по Л.Х.Гаркави.

Использованные схемы назначения хондромеда (1500 мг/сут на протяжении 2-х месяцев – группа №1.1 и 1500 мг/сут в течение 3-х недель с последующим уменьшением дозы до 1000 мг/сут – группа №1.2) были практически одинаково эффективны (согласно использованным критериям оценки), что позволяет рекомендовать к практическому применению оба варианта назначения препарата.

Выводы.

1. Амбулаторное лечение (в виде монотерапии) препаратом **Хондромед** (Лекфарм, Беларусь) пациентов с остеоартрозом (с преимущественным поражением крупных суставов 1-2 рентгенологических стадий) приводит к достоверной положительной динамике суставного болевого синдрома и функции суставов, а также к улучшению всех показателей качества жизни (по

опроснику RAND-36) и адаптации организма (нервно-психической -- по И.Н.Гурвичу и иммунно-эндокринной -- по Л.Х.Гаркави).

2. Сравнение двух схем назначения хондромеда (1500 мг/сут на протяжении 2-х месяцев и использование 1500 мг/сут в течение 3-х недель с последующим уменьшением дозы до 1000 мг/сут на протяжении еще 5 недель) не выявило существенных различий практически по всем использованным критериям оценки эффективности лечения, что позволяет рекомендовать к практическому применению оба варианта использования препарата.

3. Качество жизни и скрининговые показатели адаптации (нервно-психической по И.Н.Гурвичу, иммунно-эндокринной по Л.Х.Гаркави) являются объективными критериями эффективности лечения в процессе динамического наблюдения.

Литература

1. Алексеева, Л. И., Архангельская, Г.С. Отдаленные результаты применения структума (по материалам многоцентрового исследования / Л. И. Алексеева, Г. С. Архангельская. – Тер. архив. -- 2003. -- № 9. -- С. 82-86.
2. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. – М.: «ИМЕДИС», 1998. – 656 с.
3. Гурвич И.Н. Социальная психология здоровья /И.Н.Гурвич.-СПб.: Питер, 1999.-348 с.
4. Лазебник, Л. Б. Эффективность хондроитинсульфата при лечении гоноартроза и коксартроза у больных пожилого возраста / Л. Б. Лазебник, В. Н. Дроздов. – Тер. архив. -- 2005. -- № 8. -- С. 64-69.
5. Мазуров, В.И. Клиническая ревматология. Руководство для практических врачей. 2-е изд. / В.И. Мазуров. – Изд-во: Фолиант. – 2005. – 520 с.
6. Месникова, И.Л. Адаптированная к условиям Республики Беларусь методика оценки качества жизни больных и инвалидов: Метод. рекомендации. / И.Л. Месникова. -- Бел. гос. мед. ун-т. -- Мн, 2005. – 20 с.
7. Насонова, В. А. Итоги многоцентрового клинического исследования

- препарата структум в России / В. А. Насонова [и др.]. – Тер. архив. -- 2001. -- № 11. -- С. 84 -87.
8. Остеоартроз: современное состояние проблемы (аналитический обзор) / С. П. Миронов [и др.]. -- Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. -- 2001. -- № 2. -- С. 96-99.
9. Применение модифицированной Станфордской анкеты оценки здоровья у больных ревматоидным артритом / В.Н. Амирджанова [и др.]. – Ревматология. – 1989. -- № 3. – С. 56-61.
10. Шухов, В.С. Боль: механизмы формирования, исследование в клинике: Науч. обзор. / В.С. Шухов. -- Медицина и здравоохранение: Обзор. информ. Сер. невропатология и психиатрия / НПО «Союзмединформ» МССН 0235 – 4845; Вып.11990. – 62 с.