

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ГОНАРТРОЗА

с включением экстрактов босвеллиевой кислоты

*Н.Г. Бадалов**, доктор медицинских наук

*Л.И. Дергачева***, доцент

*М.Т. Эфендиева**, доктор медицинских наук

*О.А. Роган**, кандидат медицинских наук

*Н.Б. Луферова**, кандидат медицинских наук

*ФГБУ РНЦ МРиК Минздравсоцразвития России,

**ОАО «ДИОД», Москва

Основной целью лечения остеоартроза (ОА) остается уменьшение боли и улучшение качества жизни больных. Препаратами выбора при лечении ОА являются нестероидные противовоспалительные средства. Однако подход при их назначении должен быть строго индивидуальным, учитывающим тяжесть и распространенность поражения суставов, наличие сопутствующих заболеваний и возраст больного. В этой ситуации все большую актуальность приобретают альтернативные и безопасные методы лечения, способные, с одной стороны, улучшить клиническую симптоматику ОА, а с другой — уменьшить медикаментозную нагрузку на организм [1, 2].

Одним из таких средств являются босвеллиевые кислоты, входящие в состав «Артро-Актив» (капсулы и масляный бальзам). Капсулы «Артро-Актив» в качестве активных веществ содержат: экстракты босвеллии, куркумы и семян сибирской кедровой сосны.

Главным действующим началом смолы ладанного дерева (*Boswellia serrata*) являются пентациклические тритерпеновые кислоты: босвеллиевая, ацетил-кето-босвеллиевая, ацетил-11-бета-босвеллиевая. Показано, что в основе противовоспалительного действия босвеллиевых кислот лежит ингибирование активности ядерного фактора транскрипции NF-каппа-би и, соответственно, торможение продукции зависящих от его работы белков (молекул клеточной адгезии VCAM-1, ЮАМ-1, матриксных металлопротеиназ — MMP3, MMP10, MMP12 и т. д.), подавление активности нейтрофильной эластазы — основной протеазы, обеспечивающей деградацию матрикса и повышения проницаемость эндотелия для клеток — участников воспаления. В низких дозах (300-350 мг) босвеллиевые кислоты способны снизить активность 5-липоксигеназы [4, 6].

Действующими компонентами куркумы (*Curcuma longa* L.) считаются куркуминоиды, в частности, куркумин (дифе-

рулоилметан), ингибирующий активацию ядерного фактора транскрипции NF-каппа-би на 34% и подавляющий активность IL-1-рецептор-ассоциированной киназы (IRAK), проводящей сигнал как от интерлейкина-1 (IL-1), так и от липополисахарида (ЛПС), фактора некроза опухоли (TNF), IL-18 и флагелина. Известно, что куркумин также снижает синтез простагландинов (PGs) и лейкотриенов (LTs) [5, 7].

Лечебное действие экстракта семян сибирской кедровой сосны (СКС) обусловлено наличием в его составе токоферолов, флавоноидов и фосфолипидов, оказывающих влияние на синтез медиаторов воспаления и определяющих антиоксидантные свойства экстракта (возможность влияния на один из важнейших механизмов воспаления — интенсификацию процессов перекисного окисления липидов) [8]. Результаты многоцентровых экспериментальных и фармакологических исследований доказали возможность взаимопотенцирования действий

вышеназванных субстанций, входящих в состав капсул «Артро-Актив».

Согревающий масляный бальзам «Артро-Актив» содержит капсаицин кайенского перца и экстракт ладана, потенцирующие действие друг друга. Капсаицин влияет на серотонинергические механизмы антиноцицептивной системы, способствует снижению тактильной чувствительности нервных окончаний, оказывая анальгезирующий и согревающий эффекты [2, 3].

Целью работы явилось изучение эффективности капсул и бальзама «Артро-Актив» и разработка дифференцированных показаний к их назначению у больных с ОА коленных суставов – гонартрозом (ГА).

Под наблюдением находились 55 больных с достоверным диагнозом ГА. При наборе групп учитывались критерии исключения: боль при ходьбе < 30 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); рентгенологическое поражение IV стадии; необходимость внутрисуставных инъекций или хирургического лечения; тяжелые сопутствующие соматические заболевания (хроническая почечная, печеночная недостаточность и др.); наличие ревматических заболеваний (ревматоидного артрита, системной красной волчанки и др.).

Для объективной оценки ключевых клинических симптомов использовались 100-миллиметровой ВАШ (от 0 до 100 баллов) в движении и покое. Для определения функциональной способности суставов измеряли время прохождения 15 метров в секундах.

Динамика клинических показателей ГА под влиянием курса лечения (M ± t) (n = 55)

Таблица 1.

Показатель (до/после курса лечения)	I группа (основная) n = 30	II группа (контрольная) n = 25
Боль в покое (по ВАШ)	30,11 ± 1,64 19,61 ± 1,35*	33,43 ± 3,67 29,18 ± 2,73*
Боль при движении (по ВАШ)	58,23 ± 1,66 40,01 ± 1,30*	50,31 ± 5,52 51,18 ± 6,05
Время прохождения 15 м (сек)	25,61 ± 0,73 17,34 ± 0,57*	25,68 ± 1,75 23,04 ± 1,80*
Боль по WOMac (по ВАШ)	232,35 ± 5,34 151,19 ± 4,43*	227,53 ± 21,55 203,75 ± 20,17*
УС по WOMac (по ВАШ)	71,54 ± 2,87 45,19 ± 2,32*	69,37 ± 6,22 68,81 ± 5,20
ФН по WOMac (по ВАШ)	733,84 ± 18,51 529,61 ± 13,58*	718,75 ± 57,35 714,37 ± 51,98
Суммарный WOMac (по ВАШ)	1051,15 ± 25,74 661,16 ± 17,83*	1018,75 ± 88,05 1006,56 ± 78,04

* p < 0,05; **0.1 > p > 0,05. Достоверность различия рассчитана с помощью критериев Стьюдента и Манна-Уитни. Критерии Стьюдента рассчитаны для связанных выборок (разностный критерий Стьюдента).

Оценку исхода заболевания и эффективности терапии проводили с помощью индекса ОА — WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) по динамике боли и скованности в суставах, функциональной недостаточности. Для определения функционального статуса больных ГА пользовались альгофункциональным индексом LEQUESNE. Для определения рентгенологической стадии ГА пользовались классификацией I.Kellgren и I.Lawrens.

О степени воспалительной активности судили по значениям СОЭ и числа лейкоцитов в периферической крови и концентрации С-реактивного белка (СРБ).

Качество жизни (КЖ) оценивали по открытому опроснику НАQ (Health Assessment Questionnaire), которая позволяет дать количественную оценку нарушений жизнедеятельности пациента.

При оценке эффективности терапии пользовались значениями индекса НАQ.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ Microsoft Exel 2003 и Statistlca 6.0 (StatSoft Inc., США).

Больные были рандомизированно распределены методом случайных чисел в две группы.

Больные ГА I группы (основной) (n = 30) на фоне базового медикаментозного лечения в течение 20 дней получали капсулы «Артро-Актив» в дозе по 3 капсулы 3 раза в день и согревающий бальзам «Артро-Актив» 2 раза в день локально на пораженные суставы.

Во II группе (контрольной) (n = 25) пациенты ГА получали только базовую медикаментозную терапию.

Среди пациентов ГА в общей группе исследования преобладали женщины. Соотношение мужчин и женщин составляло 1:8. Возраст у 19 (34,5%)

больных колебался в пределах от 45 до 55 лет, у 32 (58,2%) — от 55 до 65 лет, у 4 (7,3%) пациентов превышал 65 лет. В целом средний возраст обследуемых составил $56,67 \pm 0,65$ года.

У 15 (27,3%) больных давность заболевания не превосходила 5 лет, у 29 (52,7%) составила от 5 до 10 лет, а у 11 (20%) пациентов — свыше 10 лет. Средний показатель продолжительности ОА среди общего числа исследуемых равнялся $6,56 \pm 0,33$ года.

Исследование показало, что у 17 (30,9%) пациентов индекс массы тела (ИМТ) варьировал в пределах $25-29 \text{ кг/м}^2$, у 23 (41,8%) колебался в пределах $30-34 \text{ кг/м}^2$, а у 15 (27,3%) больных превышал 35 кг/м^2 . В целом средний показатель ИМТ среди всех пациентов, включенных в настоящее испытание, составил $34,4 \pm 0,47 \text{ кг/м}^2$.

При оценке рентгенологической картины в 6 случаях (10,9%) была зарегистрирована I стадия ГА, у 27 пациентов (49,1%) — II стадия, у 22 больных (40%) — III рентгенологическая стадия заболевания. При оценке характера суставного поражения было отмечено, что у 38 (69,1%) больных дегенеративный процесс охватывал оба коленных сустава, у 13 (23,7%) пациентов наблюдалось правостороннее поражение и в 4 (7,2%) случаях был отмечен левосторонний ГА.

Исследование клинической картины ГА до проведения курса лечения показало, что величина боли по ВАШ в общей группе в покое составила $30,96 \pm 1,90$ мм, при движении — $50,32 \pm 2,14$ мм, время прохождения 15 м — $24,64 \pm 0,72$ с. Изучение боли и ско-

ванности в суставах, а также функциональной недостаточности с помощью опросника WOMAC обнаружило, что интенсивность боли по субшкале «оценка боли» — $223,9 \pm 10,51$ мм по ВАШ. Продолжительность скованности по субшкале «оценка скованности» — как утром, так и в течение всего дня — $65,74 \pm 2,66$ мм, а выраженность функциональных нарушений по субшкале «оценка функциональной недостаточности» — $778,56 \pm 22,55$ мм. В итоге суммарный индекс WOMAC в общей группе наблюдения достиг $1067,5 \pm 36,01$ мм.

Изучение функционального статуса больных в общей группе обследования до лечения показало, что величина индекса Lequesne составила $6,2 \pm 0,24$ балла, что соответствует средней степени тяжести ГА.

При исследовании качества жизни пациентов по открытому опроснику NAQ среднее значение индекса NAQ в целом по общей группе до курса лечения составило $1,63 \pm 0,10$ балла, что соответствовало умеренной степени функциональных нарушений. Изучение неспецифических показателей воспалительной активности в крови продемонстрировало, что у 24 (43,6%) больных уровень СОЭ варьировал от 15 до 25 мм/час, что свидетельствовало о наличии воспалительной активности. На это указывало и повышенное содержание в крови СРБ ($1,46 \pm 0,09 \text{ мг\%}$) у 21 (38,2%) пациента общей группы. У этих больных отмечалось увеличение периода утренней скованности в пораженном суставе, определялись воспалительные при-

знаки в периартикулярных тканях.

Проведение клинического исследования показало, что лучшие результаты были достигнуты в I группе наблюдения. Под влиянием сочетанного воздействия капсули баллаза доминирующие признаки суставного синдрома, такие как боль в покое и при движении (по ВАШ), время прохождения 15 м, подверглись достоверной позитивной динамике уже в середине курса лечения. Эта тенденция становилась еще более отчетливой к концу лечебного курса, достигнув соответственно 34,5%, 31,0% и 32,3% ($p < 0,05$) (табл. 1). Спустя как 1 месяц, так и 3 месяца после выписки из стационара сохранялось достоверное улучшение этих показателей относительно их первоначальных уровней, хотя степень выраженности положительной динамики была менее значимой по сравнению с данными, полученными сразу после выписки.

Положительные изменения таких показателей, как боль, скованность и функциональная недостаточность, определяемых по субшкалам WOMAC, после курса реабилитации в I группе составили соответственно: 35%, 37%, 28% ($p < 0,05$). Суммарным выражением перемен вышеперечисленных признаков стало существенное улучшение индекса WOMAC, которое достигло пикового значения за весь период наблюдения — 37% (табл. 1). Полученные результаты сохранялись в отдаленные сроки, как через месяц после завершения курса комбинированного лечения, так и спустя 3 месяца ($p < 0,05$).

Таблица 2.

Динамика показателей функционального статуса, качества жизни потребности в НПВП и активности воспаления под влиянием курса реабилитации ($M \pm \sigma$) ($n = 55$)

Показатель (до/после курса лечения)	I группа (основная) $n = 30$	II группа (контрольная) $n = 25$
Индекс Lequesne (баллы)	6,19 ± 0,30 4,03 ± 0,24*	7,02 ± 0,35 6,97 ± 0,28
Индекс НАQ (баллы)	1,88 ± 0,14 1,26 ± 0,14*	1,71 ± 0,26 1,69 ± 0,21
Потребность в НПВП (мг/сут)	86,63 ± 7,62 72,36 ± 6,63*	89,06 ± 10,68 92,18 ± 10,85
СОЭ (мм/час)	18,15 ± 1,10 15,38 ± 0,89*	18,62 ± 1,56 19 ± 0,96
Лейкоциты (х 10 ⁹ /л)	7,87 ± 0,25 6,29 ± 0,19*	7,02 ± 0,35 6,97 ± 0,28
СРБ (мг%)	1,63 ± 0,19 1,39 ± 0,15*	1,34 ± 0,23 1,37 ± 0,19

* $p < 0,05$; ** $0,1 > p > 0,05$. Достоверность различия рассчитана с помощью критериев Стьюдента и Манна-Уитни. Критерии Стьюдента рассчитаны для связанных выборок (разностный критерий Стьюдента).

Сочетанное влияние капсул и бальзама «Артро-Актив» вызвало улучшение функциональной способности суставов, по данным альгофункционального теста Lequesne. Динамика индекса Lequesne к концу 2-недельного курса составила 33% ($p < 0,05$), а спустя месяц после его окончания 15,5% ($p < 0,05$) (табл. 2).

Повышение на 34% после 20-дневного курса лечения индекса НАQ ($p < 0,05$) свидетельствовало об улучшении качества жизни пациентов I группы, которое оставалось приблизительно на таком же уровне и в отдаленные сроки: спустя месяц ($p < 0,05$) и 3 месяца ($p < 0,05$) после выписки.

Важно отметить, что потребность в приеме НПВП у больных I группы после курса лечения уменьшилась на 17% ($p < 0,05$), и эта тенденция продолжалась и после выписки из стационара. Спустя месяц после выписки доза фоновой

терапии снизилась еще на 14,5% ($p < 0,05$). К завершению третьего месяца наблюдений такая тенденция сохранялась.

Сочетанное воздействие капсул и бальзама «Артро-Актив» способствовало уменьшению активности воспалительного процесса. Клинически это проявлялось сокращением утренней скованности на 37%, уменьшением выраженности воспалительных явлений в периартикулярных тканях. К концу лечения отмечалось снижение СОЭ на 15% ($p < 0,05$), СРБ на 14,7% ($p < 0,05$). Эта картина наблюдалась и через месяц после выписки.

С целью подтверждения эффективности используемых методик были обследованы больные, получавшие только базовое медикаментозное лечение (контрольная группа). После 20-дневного наблюдения было выявлено, что значение боли в покое к концу курса, оцениваемое

по ВАШ, сократилось на 12,7%. Величина боли при движении существенным переменам не подверглась. Вместе с тем измерение времени прохождения 15 м у больных контрольной группы обнаружило достоверное сокращение этого показателя (на 10,4%) к концу курса лечения ($p < 0,05$) (табл. 1).

Изучение динамики показателей опросника Womac в контрольной группе выявило положительную динамику величины субшкалы боли на 10,5% ($p < 0,05$). Однако динамика показателей утренней скованности в суставах, функциональной недостаточности, а также суммарного индекса Womac была недостоверной. Эта тенденция продолжалась и после выписки, спустя 1 и 3 месяца. При определении функционального статуса больных контрольной группы с помощью опросника Lequesne отмечено, что динамика индекса Lequesne в период проведения наблюдения, а также в месячный и трехмесячный срок после его завершения была недостоверной. Исследование КЖ по опроснику НАQ у больных контрольной группы выявило отсутствие существенной динамики индекса НАQ как после курса наблюдения, так и в отдаленные сроки. Что же касается дозировки поддерживающей терапии НПВП у пациентов контрольной группы, то за время 20-дневного контроля она не менялась. Такая же тенденция наблюдалась и в отдаленные сроки (табл. 2).

У пациентов контрольной группы достоверных изме-

АРТРО-АКТИВ®

СОВРЕМЕННОЕ РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМ ОСТЕОАРТРОЗА

Линия АРТРО-АКТИВ®:

- частично блокирует 5-липооксигеназу;
- помогает регулировать активность индукторов воспаления: подавляет активацию ядерного фактора NF-κB, MAP-киназ, снижает продукцию провоспалительных цитокинов, образование простагландина E2, лейкотриена B4 и ФНО-α;
- не имеет побочных эффектов, характерных для блокаторов ЦОГ.

АРТРО-АКТИВ® следует применять при:

- остеоартрозе (остеоартрите), в том числе гоноартрозе;
- остеохондрозе позвоночника.

Включение линии АРТРО-АКТИВ® в комплекс восстановительного лечения позволяет:

- уменьшить болевые ощущения и скованность в суставах;
- увеличить объем движений в суставах;
- уменьшить воспалительные изменения в суставах;
- повысить качество жизни больных с дегенеративными заболеваниями суставов и позвоночника.



Открытое акционерное общество Завод экологической техники и экопитания «ДИОД», Россия, 115114, г. Москва, ул. Дербеневская, д. 11А, тел.: (495) 258-9995 www.diod.ru

БАД. Не является лекарством. СРП № 77.99.11.3.У.2332.3.09 СРП № RU.77.99.32.001.Е.019078.06.11

нений лабораторных показателей воспалительной активности не выявлено.

После курса реабилитации был проведен дифференцированный анализ эффективности лечения в группах. У 70% больных группах после 20-дневного курса лечения было отмечено «улучшение», при отсутствии случаев «ухудшения». Этот результат сохранялся у 56% пациентов спустя месяц и у 40% — спустя 3 месяца после выписки. Кроме того, курс сочетанного лечения способствовал снижению степени тяжести ГА, измеряемой по динамике индекса Lequesne. В I группе после 20-дневного курса реабилитации у 46,7% больных было

отмечено уменьшение степени тяжести ГА. После курса сочетанного применения капсул и бальзама было отмечено улучшение степени функциональных нарушений у обследуемых больных по индексу НАQ: у 43,3% больных степень функциональных нарушений уменьшилась на одну степень. Наряду с этим определены эффективность терапии по индексу НАО в I группе выявило «удовлетворительный» эффект. Важно отметить, что у пациентов I группы в конце курса лечения было отмечено снижение суточной дозировки НПВП на 17% ($p < 0,05$).

В контрольной группе после 20-дневного наблюдения у 40% больных было зарегистри-

ровано «улучшение». Состояние остальных можно было оценить как «без перемен». При этом «улучшение» сохранялось только через 1 месяц после завершения исследования и лишь у 20% пациентов. После 2 недель наблюдения в этой группе позитивные изменения в соотношении больных по степени тяжести ГА (по индексу Lequesne) составили 16%. Количество больных с положительной динамикой степени функциональной недостаточности (по индексу НАQ) сократилось на 12%. В то же время эффективность реабилитации, определяемая с использованием индекса НАQ, во II группе не достигла минимальных клинических значений.

Таким образом, «Артро-Актив» вызывал реальные клинические эффекты у больных ГА и выступал синергистом основной терапии. Это проявлялось анальгетическим и противовоспалительным действием при отсутствии побочных эффектов. Результаты лечения в основной группе были достоверно выше, чем в контрольной. Это дает основание утверждать, что «Артро-Актив» является эффективным средством комплексной терапии ОА, может быть включен в программы лечения и реабилитации больных с дегенеративными заболеваниями суставов и позвоночника.

Литература

1. Ревматология. Клинические рекомендации под ред. Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 99-112.
2. Остеоартрит. Клинические рекомендации под ред. проф. О. М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 176 с.
3. Jordan K. M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis Report of a task Force of Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) // Ann. Rheum. Dis. 2003, 62: 1145-1155.
4. Sailer E., Schweizer S., Boden S. et al. Characterization of an acetyl-11-keto-p- boswellic acid and arachidonate-binding regulatory site of 5-lipoxygenase using photoaffinity labeling // Eur. J. Biochem. 1998, vol. 256, p. 364-368.
5. Strasser E. M., Wessner B., Manhart N., Roth E. The relationship between the anti-inflammatory effects of curcumin and cellular glutathione content in myelomonocytic cells // Biochem Pharmacol. 2005, vol. 70, № 4, p. 552-559.
6. Takada Y., Bhardwaj A., Potdar P., Aggarwal B. Nonsteroidal antiinflammatory agents differ in their ability to suppress NF-kB activation, of expression of cyclooxygenase-2 and cyclin D1, and abrogation of tumor cell proliferation // Oncogene. 2004, vol. 23, p. 9247-9258.
7. Jurrmann N., Brigelius-Flohe R., Bol G. F. Curcumin blocks interleukin-1 (IL-1) signaling by inhibiting the recruitment of the IL-1 receptor-associated kinase IRAK in murine thymoma EL-4 cells // J. Nutr. 2005, vol. 135, p. 1859-1864.
8. Makarov V. G., Sikov A.N., Pozharitskaya O.N. et al. Preparation and investigation of oil cedar nuts // Phytomedicine. 2000, vol. 7, suppl. 11, p. 73.