

О.А. Радомський
Національна медична академія
післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика

ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ЗНЕБОЛЮВАЛЬНОЇ ДІЇ ПРЕПАРАТУ НАПРОФФ І ПАРАЦЕТАМОЛУ В ПОЄДНАННІ З ХОНДРОПРОТЕКТОРАМИ ПРИ ЛІКУВАННІ ОСТЕОАРТРОЗУ

Резюме

У статті наведені результати післямаркетингового дослідження вивчення знеболювальної ефективності комбінованої терапії препаратом Напрофф (напроксен натрію) та комплексу Протекта при лікуванні хворих на деформуючий артроз колінного й кульшового суглобів. В основній групі (45 пацієнтів) у комплексному консервативному лікуванні застосовували препарат Напрофф та хондропротектор Протекта. У контрольній (45 хворих) призначали парацетамол і комплекс Протекта. Лікування тривало протягом 3 місяців. Установлено, що комбіноване застосування препарату Напрофф і Протекти забезпечує суттєво кращі результати знеболювальної терапії у хворих на деформуючий остеоартроз кульшового та колінного суглобів у випадках сильного та помірного больового синдрому. Водночас застосування парацетамолу в поєднанні з Протектою є достатньо ефективним лише у хворих із помірним болем і малоефективним у хворих із сильним болем. Загалом позитивні результати знеболювальної терапії отримані в 75,5% спостережень основної групи й 46,6% контрольної ($p < 0,05$).

Ключові слова

Деформуючий остеоартроз, колінний і кульшовий суглоби, комплексне лікування, Напрофф, Протекта.

Деформуючий остеоартроз (ОА) є поширеним захворюванням серед населення України, а його пусковим механізмом вважається ураження гіалінового хряща, що покриває суглобові поверхні. Надалі склерозується, а потім і руйнується субхондральна замикаюча кісткова пластинка, виникає запалення синовіального середовища. При цьому домінуючою клінічною проблемою є хронічний біль, який обмежує активність пацієнта й призводить до «хворобливої поведінки», викликає гіподинамію, суттєво знижує якість життя. Усе це зменшує тривалість життя навіть у високорозвинених країнах Європи в середньому на 10-15 років [1, 2].

Згідно з рекомендаціями Європейської антиревматичної ліги (EULAR), золотим стандартом медикаментозної терапії ОА є застосування парацетамолу. Цей препарат при тривалому вживанні є безпечним, але його аналгетична дія часто недостатня для лікування вираженої артралгії. Із цієї причини за відсутності відповіді на терапію парацетамолом призначають ненаркотичні анальгетики (НПЗП). Головний механізм їх дії — пригнічення синтезу простагландинів (ПГ), що є важливими медіаторами болю та запалення.

© О.А. Радомський

Такий механізм дії пов'язують з інгібіцією двох ізоферментів циклооксигенази — ЦОГ-1 і ЦОГ-2. У зв'язку з цим до останнього часу вважалось, що блокування фізіологічного ферменту ЦОГ-1 призводить лише до ускладнень, адже цей ізофермент наявний у всіх органах і системах і забезпечує безліч фізіологічних процесів, таких як синтез захисного слизу шлунка, певні етапи кровотворення, фільтрацію та реабсорбцію сечі в нирках тощо. Водночас ЦОГ-2 вважалася «шкідливим» ізоферментом, який виробляється лише в осередках запалення тканин і бере участь у синтезі прозапальних ПГ, потенціює активність медіаторів запалення (гістамін, серотонін, брадикінін), що подразнюють больові рецептори. Тому цілком обґрунтованими були пошуки, спрямовані на розробку нового класу НПЗП, так званих селективних інгібіторів ЦОГ-2, котрі в цілому не поступаються аналгетичній і протизапальній активності традиційних НПЗП, проте значно менше викликають побічні ефекти, особливо в травній системі [3, 4].

Утім, дослідження останніх років змусили фахівців переглянути концепцію про механізми дії ізоферментів ЦОГ у нормі та при патології. Зокре-

ма, встановлена важлива фізіологічна роль ЦОГ-2 в загоєнні виразок верхніх відділів травної системи, адаптивній цитопротекції її клітин до токсичних речовин і стресу, регуляції електролітного балансу, синтезу простагліцину (PG_{12}) клітинами судинного ендотелію тощо. Крім того, в експерименті з'ясувалось, що інгібітори ЦОГ-2 блокують певні форми запалення лише в дуже високих дозах, коли втрачається їх селективність, а в стандартних дозах вони не впливають на важливі компоненти запального процесу (лейкоцитарна інфільтрація та ін.) [8, 11]. І, навпаки, стало відомо, що «фізіологічна» ЦОГ-1 бере участь у розвитку болю та запалення, а рівень пригнічення синтезу ПГ не відповідає анальгетичній активності НПЗП [11]. Усе це свідчило про те, що існує ЦОГ-незалежний шлях протизапальної та знеболювальної дії НПЗП, й про те, що препарати зі «збалансованою» інгібуючою активністю стосовно ЦОГ-1 і ЦОГ-2 можуть чинити більшу анальгетичну та протизапальну дію, ніж селективні інгібітори ЦОГ-2. Тому у випадках значного хронічного або гострого болю, коли відсутні фактори ризику розвитку ускладнень, зберігають свою актуальність неселективні НПЗП зі збалансованою блокуючою дією. У цьому відношенні особливо цікавим є препарат Напроф. Цей представник неселективних НПЗП має особливу властивість — найбільший рівень (95%) пригнічення TxA_2 й агрегації тромбоцитів (88%) і наближається за цією характеристикою до ацетилсаліцилової кислоти [5-7]. Отже, цілком обґрунтованим є застосування цього препарату у хворих із високим ризиком серцево-судинних ускладнень.

Поряд із НПЗП у лікуванні ОА знайшли широке застосування модифікуючі засоби сповільненої дії — хондропротектори (ХП). У світовій літературі невпинно зростає доказова база їх ефективності, особливо глюкозаміну та хондроїтин сульфату. Стало відомо, що сам ХП не чинить прямого знеболювального ефекту, а має протизапальні, хондропротекторні та мембраностабілізуючі властивості. Кокранівський системний огляд (2005) засвідчив, що вживання ХП достовірно зменшує інтенсивність болю й поліпшує функцію суглоба [8]. А при поєднаному застосуванні ХП і НПЗП посилюється протизапальна активність останніх, знижується їх токсична дія. Ефективність такої комбінованої терапії ще маловивчена й потребує подальшого дослідження.

Мета дослідження — порівняльне вивчення знеболювальної ефективності препарату Напроф і парацетамолу в поєднанні з прийомом хондропротектора третього покоління Протекти при комбінованому лікуванні первинного остеоартрозу колінного та кульшового суглобів.

Матеріали та методи

Відомо, що домінуючим клінічним проявом ОА є біль у суглобах. Тому в проведеному дослідженні вивчався вплив комбінованої терапії на інтенсивність больового синдрому при ОА колінного та кульшового суглобів. Усі фармацевтичні препарати були зареєстровані в Україні і використовувались у рекомендованих терапевтичних дозах. Із цієї причини дозвіл етичного комітету на проведення дослідження не вимагався.

У відкрите клінічне дослідження було включено 90 амбулаторних пацієнтів (71 жінка й 19 чоловіків) віком 52-74 років (табл. 1), яких було розподілено на 2 групи — основну й контрольну. Діагноз ОА встановлювався на підставі критеріїв ACR 1987. Пацієнтів із термінальними стадіями ОА, коли на рентгенограмах виявлялись деформації суглобових поверхонь, значне звуження «щілини» та хронічний інкурабельний больовий синдром, не включали в дослідження. Таким пацієнтам рекомендували хірургічне лікування. Крім того, в клінічне дослідження не потрапили пацієнти з декомпенсованими формами соматичних захворювань та високим ризиком ускладнень. Період вимивання становив 3-4 дні. Дослідження тривало 3 місяці.

В основній групі (45 осіб) пацієнти отримували комплексну терапію, до складу якої включали нефармакологічне лікування з фізичними вправами, за необхідності застосовували нетривалу фіксацію колінного суглоба ортезами. Комбінована медикаментозна терапія включала прийом пігулок препарату Напроф (діюча речовина напроксен натрію). Розпочинали з мінімальної дози 550 мг щодоби. Для досягнення знеболювального ефекту денну дозу за потреби збільшували до максимальної — 1100 мг. Окрім того, усі пацієнти основної групи щоденно отримували додатково одну пігулку Протекти — хондропротектор 3-го покоління. Цей комплексний засіб містить кілька основних речовин: глюкозаміну сульфат, хондроїтину сульфат, кальцію карбонат, метилсульфонілметан, марганець, вітамін D_3 .

У контрольну групу залучили таку ж кількість пацієнтів (45), але знеболювальну терапію проводили парацетамолом (добова доза — 2000-4000 мг) у поєднанні з прийомом одної пігулки Протекти. В обох групах переважав немодифікуючий фактор ризику — вік та модифікуючий фактор надлишкової ваги.

Таблиця 1. Характеристика обстежених хворих

Характеристика хворих		Контрольна група	Основна група
Стать:	жінки	35	36
	чоловіки	10	9
Вік		61±5,4	59±5,1
Рентгенологічна стадія, II ст. (J. Kellgren, J. Lawrence), III ст.		36	34
		9	11

У дослідження були залучені лікарі-ортопеди-травматологи м. Києва. Під час включення в дослідження пацієнт отримував ілюстровану інструкцію, яка містила схему лікування, інструкцію із самостійного контролю показників інтенсивності болю (шкала ВАШ), а також щоденник для фіксації рівня болю протягом 3 місяців.

Для визначення інтенсивності болю застосовували числову рейтингову шкалу болю (шкала обличчя Вонга-Бекера). Вона має 10 значень, які реєструються за словесним описом пацієнтом залежно від інтенсивності болю: 0-1 — біль відсутній, 2-3 — легкий біль, який можливо ігнорувати, 4-5 — помірний біль, який заважає діяльності, 6-7 — помірний біль, який заважає концентруватись, 8-9 — сильний біль, який заважає основним потребам людини, 10 — нестерпний біль, необхідне розвантаження кінцівки або ліжковий режим. Показники інтенсивності болю фіксували лікарі — на початку дослідження й на момент його закінчення через 3 місяці лікування. Самостійно інтенсивність болю пацієнт фіксував щоденно, а також кількість знеболювальних препаратів, які він вживав протягом 3 місяців дослідження. У дослідження не включали пацієнтів, в яких біль був відсутнім або не перевищував значення 4. Функціональну недостатність суглобів визначали за опитуванням WOMAC.

Ефективність лікування оцінювали залежно від інтенсивності болю на початку дослідження та під час його завершення, а також від потреби вживання знеболювальних засобів протягом дослідження. Після оцінки інтенсивності болю та кількості вжитих знеболювальних препаратів протягом 3 місяців дослідження (за даними щоденника) усіх пацієнтів розділили на чотири групи.

У I групу (значне покращення) включили тих хворих, яким протягом перших 6 тижнів лікування вдалося повністю усунути біль у суглобах і відмінити знеболювальні препарати. Решту часу до завершення дослідження пацієнти цієї групи застосовували лише Протекту, при цьому знеболювальний ефект був стійким.

У II групу (покращення) увійшли пацієнти, яким вдалося зменшити інтенсивність болю або взагалі його ліквідувати. Проте знеболювальний ефект був нестійким і доводилось поновлювати прийом анагетиків протягом дослідження.

У III групу (відсутність ефекту) увійшли пацієнти, яким вживання знеболювальних препаратів протягом дослідження не зменшувало біль або короткі періоди полегшення змінювались загостренням хвороби. Пацієнти цієї групи постійно відчували біль різної інтенсивності, тому знеболення проводилось протягом усього періоду дослідження.

У IV групі (погіршення) спостерігали прогресування больового синдрому.

Зміну знеболювальних препаратів до і під час дослідження не проводили. Функціональну недостатність суглобів визначали за опитуванням WOMAC.

По завершенні дослідження визначалась загальна ефективність терапії. Як правило, оцінювання лікування лікарем і пацієнтом збігалось. Крім того, вивчали можливість побічної дії застосованих препаратів.

Результати та їх обговорення

Аналіз результатів лікування виявив кращий знеболювальний ефект від комбінованої терапії препаратом Напрофф і Протекта порівняно з контрольною групою. Так, в основній групі спостереження (табл. 2) досягти значного покращення вдалось у 31,1% (14 пацієнтів). Серед них у 10 хворих біль був нижчим за значення 7 на початку дослідження, ще в 4 випадках він сягав позначки 8-9.

У контрольній групі відсоток значного покращення був меншим — 20,0% (9 хворих). Усі пацієнти цієї групи на початку дослідження мали помірний біль не вище значення 7.

Покращення (група II) спостерігали в 40,0% (18 хворих) випадків лікування в основній групі. Початковий рівень болю в 6 хворих був помірним, у 10 — сильним, у 2 — нестерпним. У контрольній групі покращення було у 26,6% (12 хворих). Серед них 9 пацієнтів на початку дослідження мали помірний біль, 3 — сильний.

Відсутність ефекту (група III) лікування спостерігалась у 28,8% (13 хворих) основної групи та в 53,6% (24 хворих) контрольної. У цієї категорії хворих початковий біль був сильним або нестерпним. Унаслідок неефективності запропонованого лікування 2 пацієнти основної групи й 4 контрольної вийшли з дослідження.

У зв'язку з отриманими результатами дослідження зазначимо, що ефективність лікування в основній і контрольній групах пацієнтів із початковим помірним болем була приблизно однаковою. Водночас сильний і нестерпний біль в основній групі вдалось ефективно лікувати в 14 (58,3%) випадках із 24. У контрольній групі

Таблиця 2. Оцінка ефективності лікування пацієнтом і лікарем

Ефективність	Основна група, кількість хворих (%)	Контрольна група, кількість хворих (%)
Значне покращення	14 (31,1)	9 (20,0)
Покращення	18 (40,0)	12 (26,6)
Неефективне	13 (28,8)	24 (53,6)
Погіршення	-	-

лише в 3 (11,1%) випадках із 23 спостережень ($p \leq 0,05$) сильного болю отримали позитивні результати терапії.

Загалом позитивні результати знеболювальної терапії отримані в 75,5% спостережень основної групи та в 46,6% контрольної ($p < 0,05$).

Результати лікування нестерпного болю були незадовільними в обох групах. Проте цей результат є статистично недостовірним через недостатню кількість спостережень.

Висновки

Комбіноване застосування препаратів Напроф і Протекти забезпечує суттєво кращі результати знеболювальної терапії у хворих на ОА кульшового та колінного суглобів у випадках сильного та помірного болювого синдрому. Водночас застосування парацетамолу в поєднанні з Протектою є достатньо ефективним лише у хворих із помірним болем і малоефективним у хворих із сильним болем.

Список використаної літератури

1. *Руководство для врачей. Школа здоровья. Остеоартрит / Под ред. О.М. Лесняк. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 81-89.*
2. *Национальное руководство. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 573-588.*
3. *Нестероидные противовоспалительные препараты: эффективность и переносимость / Под ред. Ю.С. Рудык, С.Н. Пивовар. — Харьков, 2011. — 64 с.*
4. *EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European standing committee for international clinical studies including therapeutic (ESCISIT) / Combe B., Landewe R., Lucas C. et al. // Annals Rheumatic Diseases. — 2007. — Vol. 66. — P. 34-45.*
5. *Алексеева Л.И., Цветкова Е.С. Остеоартроз: из прошлого в будущее // Научно-практическая ревматология. — 2009. — № 2, приложение. — С. 31-37.*
6. *Lanas A., Garcia-Rodriguez L.A., Arroyo M.T. et al. Риск кровотечений из верхнего отдела пищеварительной системы при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2, традиционных НПВП, ацетилсалициловой кислоты и их комбинаций // Здоров'я України. — 2009, березень. — С. 1-8. — Режим доступу: <http://www.health-ua.com>.*
7. *Solomon D.H., Glynn R.J., Rothman K.J. et al. Subgroup analyses to determine cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs and coxibs in specific patient groups // Arthritis Rheum. (Arthritis Care Res). — 2008. — Vol. 59. — P. 1097-1104.*
8. *Henrotin Y., Mobashri A., Marty M. Is there any scientific evidence for the use of glucosamine in the management of human osteoarthritis? // Arthritis research & therapy. — 2012 Jun. — Vol. 4 (3). — P. 167-180.*

Надійшла до редакції 17.08.2015

НАЗВА, УСТАНОВА, АВТОР, КЛЮЧОВІ СЛОВА — АНГЛІЙСЬКОЮ!!!!

Summary

The aim of the aftermarketing investigation was to study analgesic efficacy of combined therapy with Naproff (naproxen sodium) and complex Protecta in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee and hip. In the study group (45 patients) the conservative treatment with Naproff and chondroprotector Protecta were used. In the control group (45 patients) were administered paracetamol and complex Protecta. Treatment continued for 3 months. Found that the combined use of the drug Naproff and Protecta provides significantly better analgesic therapy in patients with osteoarthritis of the hip and knee joints in cases of severe to moderate pain. At the same time the use of paracetamol in combination with the Protecta is sufficiently effective only in patients with moderate pain and ineffective in patients with severe pain. In general, the positive results obtained in analgesic therapy 75,5% of cases the main group and 46,6% of control ($p < 0,05$).

Keywords: