

УДК: 616.72-007.232: 616.33-002]-085.322:634.651

Опыт применения препаратов папаина в комплексном лечении больных с остеоартрозом на фоне коморбидной патологии

Л.М. Пасиешвили, Л.Н. Бобро

*Харьковский национальный медицинский университет***Ключевые слова:** остеоартроз, гастропатии, коморбидность, Карипазим, электрофорез

В практике семейного врача одной из самых частых причин обращаемости за амбулаторной помощью людей в возрасте старше 40 лет является суставной болевой синдром, а наиболее частой его причиной – остеоартроз (ОА) [2,3].

Ситуация осложняется тем, что дегенеративные заболевания костно-суставного аппарата у лиц пожилого и старческого возраста протекают на фоне других соматических заболеваний или являются их следствием. Особенно сложно устранить проявления суставного синдрома у пациентов с сопутствующими поражениями органов пищеварения.

Во-первых, в реальной практике, как правило, для устранения суставной боли пациентам назначаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе ацетилсалициловая кислота (АСК), или пациенты занимаются самолечением с применением этих препаратов. Кроме того, низкие дозы АСК часто используются с целью первичной и вторичной профилактики цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Однако хорошо известно, что даже непродолжительное применение этих препаратов может привести к развитию побочных эффектов, среди которых первое место занимают НПВП – гастропатии [2,3,9].

Ряд обсервационных исследований подтвердил, что прием даже низких доз АСК в комбинации с НПВП повышает частоту развития осложнений со стороны органов ЖКТ в 2-4 раза. Исследования, в которых проводилась гастроскопия для контроля за состоянием больных, подтвердили возможность коксибов и неселективных НПВП усиливать канцерогенный эффект АСК [3,9]. Но поскольку речь идет о пожилых людях с сочетанной соматической патологией, данные препараты, увеличивая риск желу-

дочно-кишечных кровотечений (ЖКК), являются дополнительным фактором снижения продолжительности жизни таких пациентов [2,6,9].

Во-вторых, каждый врач, планируя тактику ведения больных с ОА, должен представлять, что обезболивающая терапия (быстрыми симптоммодифицирующими препаратами, в т.ч. и НПВП) недостаточна для улучшения течения заболевания. Только длительное лечение симптоммодифицирующими препаратами замедленного действия (хондропротекторами) способно привести к стойкому обезболивающему эффекту и улучшению структур хрящевой ткани [3,6]. Однако многие хондропротекторы также не лишены побочных эффектов на ЖКТ и противопоказаны больным с воспалительными или эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки гастродуоденальной зоны (СО ГДЗ).

В-третьих, в свете новых данных о роли субхондральной кости в патогенезе ОА, в комплексную терапию предлагается включать некоторые антиостеопоретические препараты (кальцитонин, бисфосфонаты), часто также оказывающие побочное действие на ЖКТ [6,7,8].

В связи с вышеизложенным, в рамках оказания помощи больным с ОА, протекающим на фоне сочетанной соматической патологии, вопрос назначения терапии, влияющей на болевой синдром, состояние хрящевой ткани, субхондральной кости и при этом имеющей высокий профиль безопасности в отношении пищеварительной системы, представляется весьма актуальным.

В настоящее время все большее распространение получает поиск альтернативных методов антиар-

трозной терапии, например, комплексное лечение ОА с использованием физиотерапевтических методов. Такое применение лекарственных средств предопределяет меньшее количество побочных эффектов, уменьшает потребность в НПВП и является минимально инвазивным. Поэтому возникает необходимость научного обоснования эффективности лечения ОА при использовании новых методов введения антиартрозных препаратов.

Цель исследования

-оценить эффективность и безопасность применения папаинсодержащих препаратов (карипазима) в составе комплексной терапии у больных с остеоартрозом на фоне коморбидной патологии.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось в терапевтическом и поликлиническом отделениях научно-производственного медицинского центра Харьковского национального медицинского университета (НПМЦ ХНМУ).

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты с наличием рентгенологически верифицированного ОА коленных суставов в сочетании с ССЗ. Критерии исключения: наличие в анамнезе ЖКК сроком менее 1 года; тяжелые декомпенсированные заболевания других органов и систем; злокачественные новообразования; беременность, лактация. В исследование не включали пациентов с ОА 3-4 степени по Келлгрону, наличием повышенной чувствительности к какому-либо компоненту исследуемых препаратов, патологией кожи в месте проведения электрофореза.

ОА коленных суставов (по классификации I.Kellgren, I.Lawrence, 1957) у всех больных диагностировали согласно данным нейро-ортопедического и рентгенологического обследования. Выраженность болевого синдрома и эффективность проводимой терапии определяли с помощью альгофункционального индекса Лекена, шкал WOMac (боли, скованности, повседневной активности), рекомендованных EULAR в качестве критериев эффективности при проведении клинических исследований у больных с ОА.

Наличие гастропатии верифицировали по данным эндоскопического обследования. Морфологическим методом и с помощью быстрого уреазного теста определяли *H. pylori*. Оценка выраженности субъективных симптомов гастропатии регистрировалась по следующей схеме: 0-нет; 1 – незначительно выражены; 2 – умеренно выражены; 3 – значительно выражены. При ФГДС брали 4-6 биоптатов (2 из антрального отдела, 2- из тела желудка; по показаниям – 2 и более – из краев язв). Интерпретация результатов гистологического и эндоскопического исследования базировалась на критериях Сиднейской системы.

В исследование вошло 38 пациентов с клиническими признаками НПВП –гастропатии, не ассоциированной с *H. pylori*. Средний возраст пациентов составил $45,7 \pm 3,2$ лет, среди них 23 женщины (60,5 %) и 15 мужчин (39,5%). Все пациенты были рандомизированы на 2 группы сравнения, репрезентативные по полу, возрасту и тяжести коморбидной патологии.

После получения согласия на участие в исследовании прием НПВП и АСК в обеих группах был отменен. Всем пациентам назначили омепразол по 40 мг 1 раз в день в течение 2-х недель, с последующим переходом на профилактическую дозу 20 мг в сутки [6]. Лечение ССЗ проводилось по общепринятым требованиям с применением ингибиторов АПФ, амлодипина, тиазидоподобных диуретиков (или в виде фиксированных комбинаций этих препаратов) индивидуально подобранными дозами. В качестве антиартрозной терапии применялся алфлутоп по 1 мл в/м 1 раз в сутки № 20.

Пациентам I группы в количестве 21 человека (13 женщин и 8 мужчин) дополнительно была предложена терапия, включавшая электрофорез с карипазимом на участок пораженного коленного сустава.

Пациентам II группы сравнения (17 человек, 10 женщин и 7 мужчин) при болях в суставах дополнительно разрешалось принимать парацетамол. Средний срок наблюдения больных в стационаре составлял $14 \pm 1,2$ дня. Второй этап исследования проводился в условиях поликлиники и заключался в осмотре пациентов с оценкой клинических проявлений ОА и гастропатии через 30 суток от начала лечения.

Статистическая анализ полученных результатов проводился с использованием пакета прикладных программ, методом вариационной статистики с учетом критерия Стьюдента.

Основанием для включения Алфлутопа в комплексную терапию больных с ОА явились данные о его не только антиартрозных, но и гастропротективных свойствах [1]. Согласно экспериментальным данным, препарат обладает уникальной способностью одновременно стимулировать синтез гиалуроновой кислоты и блокировать активность гиалуронидазы. Предполагается, что гастропротективное воздействие Алфлутопа на СО ГДЗ связано с восстановлением синтеза простагландинов и гиалуроновой кислоты, необходимых для эпителизации эрозивно-язвенных повреждений слизистой [4,5]. Важными факторами при выборе препарата были наличие лекарственной формы для парентерального введения и многолетний опыт его использования в качестве антиартрозного средства. В многочисленных клинических исследованиях был доказан симптом-модифицирующий эффект препарата (купирование болевого синдрома за счет уменьшения выраженности воспалительного процесса в суставе) [5,6]. Имеются исследования, показавшие, что Алфлутоп, помимо противовоспалительного эффекта, задерживает темпы сужения суставной

щели, процессы деструкции суставного хряща (по данным артросонографии) [4,5,6,7]. Входящие в состав препарата макро- и микроэлементы обуславливают его положительное влияние на метаболизм как хряща, так и костной ткани.

Карипазим - лекарственный препарат растительного происхождения для наружного применения. В состав препарата входят протеолитические ферменты: папаин, химопапаин А и В, пептидазы А и В, муколитический фермент лизоцим; некоторое количество аминокислот, углеводов, соли К, Mg, Са. Препарат оказывает избирательную протеолитическую активность - гидролизует белки только некротизированных тканей; обладает противоотечным и противовоспалительным действием; улучшает кровообращение, стимулирует фагоцитоз, подавляет активность гиалуронидазы и усиливает регенерацию тканей [5].

Результаты и их обсуждение

Проведено сравнение динамики основных клинических проявлений ОА и НПВП-гастропатии у пациентов I и II групп сравнения.

До начала лечения все пациенты жаловались на боль при ходьбе, ограничение подвижности и утреннюю скованность в суставах, длящуюся не более 30 минут. Большинство больных имели I степень функциональной недостаточности суставов 79,4 % (41,1 % пациентов I группы и 38,3 % II группы). I рентгенологическая стадия ОА установлена у 33,3 % у больных I группы и 26,1 % - II группы сравнения; II стадия - у 40,6 % пациентов (66,7 % и 73,9% соответственно). До лечения в I группе по шкале WOMAC средний балл болевого синдрома составил $58,5 \pm 5,5$; показатель скованности - $56,3 \pm 6,5$; показатель повседневной активности - $64,6 \pm 4,3$. Во II группе - боль до лечения - $57,5 \pm 5,5$; показатель скованности - $57,8 \pm 6,5$; показатель повседневной активности - $62,6 \pm 4,1$.

Динамика синдромов у пациентов I группы по шкале WOMAC через 2 недели: болевой синдром - $38,4 \pm 6,1$ ($t=2,65$; $p=0,022$); показатель скованности - $40,5 \pm 5,9$ ($t=2,38$; $p=0,037$); показатель повседневной активности - $43,0 \pm 5,9$ ($t=2,82$; $p=0,017$). Через месяц по шкале WOMAC выраженность боли в коленных суставах в I группе достоверно снизилась, составив $32,4 \pm 5,5$ балла ($t=2,49$; $p=0,032$). Также

наблюдалось снижение показателя скованности до $35,5 \pm 7,2$ баллов ($t=2,96$; $p=0,013$) и улучшение показателя повседневной активности - $41,3 \pm 5,4$ ($t=3,51$; $p=0,005$).

У пациентов II группы на фоне проводимой терапии также отмечалось улучшение альго-функциональных показателей состояния суставов по всем субшкалам анкеты WOMAC. Болевой синдром: через 14 суток - $42,5 \pm 4,5$ ($t=1,50$; $p=0,17$); через 30 суток - $37,2 \pm 7,5$ ($t=2,9$; $p=0,015$). Показатель скованности: на 14 суток - $45,7 \pm 6,3$ ($t=1,65$; $p=0,018$); через 30 суток - $37,5 \pm 6,2$ ($t=2,67$; $p=0,013$); показатель повседневной активности: на 14 суток - $46,0 \pm 6,1$ ($t=2,62$; $p=0,015$); через 30 суток - $42,1 \pm 5,4$ ($t=2,41$; $p=0,012$). Однако динамика показателей скованности и повседневной активности по шкале WOMAC была хуже, чем у пациентов I группы.

По результатам данного исследования нами установлено достоверное снижение суммарного показателя анкеты WOMAC у пациентов обеих групп через 14 дней лечения (динамика показателя в I группе составила: $-5,89 \pm 12,82$ см; $t=3,84$, $P=0,0003$, во II группе $-3,81 \pm 11,9$ см; $t=3,64$, $P=0,0003$). На 30-й день в I группе общий показатель анкеты WOMAC был достоверно ниже по сравнению с таковым в конце лечения ($-2,92 \pm 8,72$ см; $t=2,80$, $P=0,007$) и имел тенденцию к снижению во II группе.

Анализируя данные отдельных субшкал анкеты WOMAC, мы установили, что наибольшая положительная динамика показателей отмечена при оценке по шкале боли, тогда как показатели скованности и повседневной активности достигали достоверных различий только к окончанию курса лечения. Аналогичная динамика альго-функциональных проявлений отмечена и при анализе суммарного функционального индекса Лекена. Достоверное снижение индекса (в 1,2 раза) отмечено у пациентов I группы на 30 день лечения. У пациентов II группы за этот же период индекс снизился в 0,96 раз. Это свидетельствует о высоком симптоммодифицирующем эффекте предложенной антиартрозной терапии, который был более значим у пациентов I группы.

Проведен также сравнительный анализ проявлений гастропатии в обеих исследуемых группах. Динамика клинических симптомов гастропатии на фоне проводимого комплексного лечения в группах сравнения достоверно не отличалась: купирование болевого синдрома в обеих группах произошло на

Табл. 1

Динамика основных клинических симптомов гастропатии у больных ($\bar{X} \pm t_{\text{х}}$) баллы

Жалобы	I группа сравнения			II группа сравнения		
	Первичный осмотр	Через 7 дней лечения	Через 14 дней лечения	Первичный осмотр	Через 7 дней лечения	Через 14 дней лечения
Боль в эпигастрии	$2,9 \pm 0,7$	$1,5 \pm 0,04^*$	$0,1 \pm 0,0^*$	$2,9 \pm 0,7$	$1,6 \pm 0,05^*$	$0,1 \pm 0,0^*$
Изжога	$1,4 \pm 0,5$	$0,4 \pm 0,2^*$	$0,1 \pm 0,0^*$	$1,4 \pm 0,5$	$0,6 \pm 0,2^*$	$0,1 \pm 0,0^*$
Отрыжка	$1,6 \pm 0,3$	$0,5 \pm 0,3^*$	$0,0 \pm 0,0^*$	$1,4 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,3^*$	$0,0 \pm 0,0^*$
Запор	$2,2 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,4$	$0,6 \pm 0,0$	$2,1 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,0$

Примечание: * $P < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с показателями до лечения

4-6 день от начала лечения, проявления диспепсического синдрома - на 10-12 сутки лечения. К окончанию срока пребывания в стационаре в обеих группах отмечено достоверное снижение боли в эпигастрии, отрыжки и изжоги.

Через 30 суток вышеуказанные симптомы практически отсутствовали у пациентов I и II групп сравнения. Выраженность жалоб на запор уменьшилась к 30 дню лечения в 2,5-3 раза, однако полностью исчезновения синдрома не произошло (вероятно, это связано со сложным патогенезом синдрома и необходимостью более индивидуальной его коррекции у каждого пациента).

Проведен анализ влияния исследуемой комбинированной терапии на эпителизацию язвенного дефекта и состояние СО ГДЗ. При проведении контрольной эндоскопии через месяц после лечения у большинства пациентов (78,9%) исчезли явления воспаления. У 21,1% симптомы воспаления сохранялись, однако как гиперемия, так и отек СО ГДЗ были значительно менее выраженными по сравнению с исходными данными. Заживление эрозий СО ГДЗ наблюдалось у всех обследованных больных, эпителизация язвы СО ГДЗ - у 15 (88,3 %) из 17 больных. Наличие небольшого язвенного дефекта в стадии рубцевания при минимальных жалобах отмечено у 2 (11,7 %) больных (по 1 пациенту в каждой группе).

Возможными механизмами такого положительного эффекта проводимой комплексной терапии на течение НПВП-гастропатий в нашем исследовании могут являться гастропротекторное действие алфлутопа, входящего в схему лечения больных обеих исследуемых групп, а также отсутствие негативного влияния Карипазима на слизистую желудка при способе его введения методом электрофореза. В обеих исследуемых группах назначенная терапия не сопровождалась ухудшением течения ССЗ.

Умеренно и незначительно выраженные побочные эффекты имели место у 5 пациентов (13,1 %). 2 больных I группы предъявляли жалобы на тошноту в первую неделю лечения, которая была устранена назначением прокинетики дополнительно к проводимой терапии, 3 пациента - на появление жидкого стула на 10-12 день лечения, устраненного диетическими мероприятиями. При применении Карипазима отмечены местные побочные эффекты в виде жжения и гиперемии кожи у 4 лиц (10,5 %) на

3- 4 сутки от начала лечения, что устранялось при применении антигистаминных препаратов наружно в виде мазей.

Выводы

В случае сочетания ОА с ССЗ и высокого риска развития НПВП-гастропатии планирование терапии должно основываться на назначении препаратов, позволяющих или исключить назначение НПВП, или сократить срок приема и дозы.

Комбинирование способов введения антиартрозных препаратов (парентерального и методом электрофореза) является целесообразным, поскольку способствует существенному снижению альгофункциональных проявлений остеоартроза, не ухудшает течение фоновых заболеваний.

Отсутствие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при проведении исследования указывает на целесообразность комплексной антиартрозной терапии с включением алфлутопа и папаинсодержащих препаратов при лечении ОА у больных с гастропатиями на фоне коморбидной патологии.

Литература

1. Дроздов В.Н. Применение алфлутопа у больных остеоартрозом с НПВС-гастропатией / В.Н. Дроздов, Е.В. Коломиец // Фарматека. -2005. - № 20. - С. 125-28.
2. Каратеев А.Е. Лечение и медикаментозная профилактика НПВС-гастропатии: основные положения / А.Е. Каратеев // Фарматека. -2006. - № 6(121). - С. 37-45.
3. Коваленко В.Н. Остеоартроз / В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич - К: Марион, 2005. -592 с.
4. Лукина Г.В. Многолетний опыт применения алфлутопа в клинической практике / Г.В. Лукина, Я.А. Сигидин, А.Н. Денисов // Научно-практическая ревматология. -2005. - № 5. - С. 64-67
5. Маргания Т.Х. Эффективность препарата Карипазим при дискогенных радикулпатиях: поясницы: результаты слепого плацебо-контролируемого исследования / Т.Х. Маргания, А.С. Абишлава, А.Р. Цискаридзе // Ліки України. - 2009. - №9. - С. 122-126
6. Чичасова Н.В. Патогенетическое лечение остеоартроза / Н.В. Чичасова // Consilium Medicum. -2008. -№2. - С.14-19.
7. Чичасова Н.В. Место медленнодействующих препаратов в рациональной терапии деформирующего остеоартроза / Н.В. Чичасова // Consilium medicum. - 2005. - № 8. - С. 634-38.
8. Bettica P. Evidence for increased bone resorption in patients with progressive knee osteoarthritis: longitudinal results from the Chingford study / P. Bettica, G. Cline // Arthritis Reum. -2005. -Vol.46, N12. -P.78-84.
9. Hernandez-Diaz S., Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications / S. Hernandez-Diaz, L.A. Garcia Rodriguez // BMC Med. -2006. - Vol.4, N22. - P.258-264.

Досвід застосування препаратів папаїну у комплексному лікуванні хворих на остеоартроз на тлі коморбідної патології

Л.М. Пасієшвілі, Л.М. Бобро

Досліджували ефективність і переносимість комплексної антиартрозної терапії з Карипазимом у 38 пацієнтів з остеоартрозом на тлі коморбідної патології. Всі пацієнти мали нестероїдіндуковані гастропатії за даними ендоскопії. Хворі були рандомізовані на 2 групи порівняння. Пацієнтам I групи додатково до базисної терапії призначали Карипазим методом електрофорезу. При порівнянні альго-функціональних проявів остеоартроза за шкалою WOMAC у пацієнтів I групи була більш виражена позитивна динаміка, погіршення перебігу гастропатії і уповільнення термінів епітелізації виразок не відмічено.

The experience of the drug papainus using in the complex treatment of patients with osteoarthritis and comorbid gastropathology

LM Pasiashvili, LN Bobro

There is information about effectiveness of complex antyarthrosis therapy of Caripazymum in 38 patients with osteoarthritis and comorbid pathology. All patients have non-steroidinduced gastropathology according to endoscopy dates. All patients were randomized into 2 groups. The first group patients had Caripazymum by electrophoresis and they had more positive dynamic according to WOMAC scale and there were no impairment of gastropathy course and decelerating of ulcer epithelization terms.