

6. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита - взгляд на 21 век. // Клиническая Медицина, 2005, 6, С. 8-12;
7. Насонова В.А., Насонов Е.Л., Алекперов Р.Т. и др. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: руководство для практических врачей. - М.: Литтерра, 2003. - 507с.;
8. Ревматология. Клинические рекомендации. Под редакцией Е.Л.Насонова. М.: Изд. Группа "ГЭ-ОТАР-Медиа"; 2010.;
9. Залиская О.Н., Парновский Б.Л. Фармакоэкономика: теоретические и практические направления исследований // Провизор.-2000.- № 13.- С. 32-34.
10. Van Vollenhoven R. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. Nat. Rev. Rheumatol. 2009, 6, 531-541;
11. Smolen J., Aletaha D., Koellr M. et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet, 2007, 370, 1861-1871;

УДК 616.36-003.826: 616. 72-002

Бобро Л.Н. , Фирсова О.А.

АСПЕКТЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Введение. Общеизвестно, что ожирение в большой степени способствует усугублению патологии костно-мышечной системы, в частности, остеоартроза (ОА) [1, 4]. Однако проведенные в последние годы исследования показали, что не само ожирение, а именно метаболический синдром (МС) имеет наибольшее влияние на возникновение, тяжесть и вариант течения ОА [4, 5, 10]. Установлено, что при МС наблюдается повышение содержания в плазме адипокинов, обладающих провоспалительными эффектами, что дает основание считать МС важнейшим этиопатогенетическим фактором развития остеоартроза (ОА) [1, 4, 10]. В рамках печеночного компонента МС рассматривается неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). В настоящее время доказана роль НАЖБП, как причинного фактора и одновременно маркера системных метаболических нарушений в организме [1, 10]. При назначении фармакотерапии пациентам с МС не стоит забывать, что НАЖБП повышает риск развития гепатотоксичных эффектов препаратов, которые во многих случаях (как, например, у больных с ОА) нельзя не назначить [1, 2, 10]. Поэтому очевидна актуальность проблемы выбора эффективной и безопасной терапии у данной категории пациентов, особенно в случаях назначения препаратов на длительный период времени.

Цель исследования. Оценить функциональное состояние печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и остеоартрозом на фоне терапии алфлутопом.

Методы исследования. Исследование проводилось в Университетской клинике Харьковского национального медицинского университета. В исследование были включены 59 пациентов с ультразвуковыми признаками жирового гепатоза в сочетании с верифицированным на догоспитальном этапе ОА коленных суставов (согласно данным нейро-ортопедического и рентгенологического обследования). Критерии исключения: больные с признаками вирусного, алкогольного, аутоиммунного гепатита или другого этиологически верифицированного гепатита, пациенты с циррозом печени. В исследование не включали пациентов с ОА III - IV степени (по классификации I.Kellgren, I.Lawtence, 1957) Больные, путем создания простой случайной выборки, были разделены на две группы: основную (30 человек) и сравнения (29 человек). Для сравнения некоторых биохимических показателей была обследована группа из 20 здоровых добровольцев. Средний возраст больных составил 52,8±2,32 года. Среди них было 19 мужчин (средний возраст - 54,2±2,9 года) и 39 женщин (средний возраст - 51,4±3,5 года) (табл. 1).

Исходно у всех больных диагностирована избыточная масса тела, при этом абдоминальный тип ожирения достоверно чаще выявлен у женщин ($P<0,05$). Всем пациентам была рекомендована традиционная для НАЖБП терапия, включающая назначение эссенциальных фосфолипидов, метформина и α -липоевой кислоты в общепринятой дозировке [2, 4, 10]. Дополнительно в комплексную терапию больным основной группы в качестве антиартрозной терапии был включен алф-

лутоп по 1 мл в/м 1 раз в сутки № 20. Основанием для включения Алфлутопа в комплексную терапию больных с НАЖБП в сочетании с ОА явились данные о его не только антиартрозных, но и гастропротективных свойствах [3, 5, 6]. 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) [6,8,9]. Имеются исследования, показавшие, что Алфлутоп, помимо противовоспалительного эффекта, задерживает темпы сужения суставной щели, процессы деструкции суставного хряща (по данным артросонографии) [4, 5, 9]. Входящие в состав препарата макро- и микроэлементы обуславливают его положительное влияние на метаболизм как хряща, так и костной ткани [3, 5, 6, 8, 9].

Таблица 1

Клиническая характеристика изучаемых групп

Показатель	I n= 30		II n= 29		P ₁	P ₂	P ₃
	М.	Ж.	М.	Ж.			
Пол, абс. (%)	9 (30)	21 (70)	10 (34,4)	19 (65,5)	>0,05	>0,05	>0,05
Возраст, лет	53,6±2,9	51,7±3,5	54,1±2,9	52,1±1,5	>0,05	>0,05	>0,05
ИМТ, кг/м ²	28,6±2,9	30,6±2,5	29,1±1,7	31,2±1,4	>0,05	>0,05	>0,05
Стадия ОА I, абс.(%)	4 (13,3)	10 (33,3)	6 (20,7)	9 (31,0)	>0,05	>0,05	>0,05
Стадия ОА II, абс.(%)	5 (16,7)	11 (36,7)	4 (13,4)	10 (34,5)	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание. P₁ - достоверность различий между мужчинами и женщинами в основной группе; P₂ - достоверность различий между мужчинами и женщинами в группе сравнения; P₃ - достоверность различий между группами.

Для оценки эффективности и безопасности назначенной терапии у всех пациентов проводилось изучение в динамике клинических и биохимических показателей сыворотки крови: синдрома цитолиза, холестаза. Для оценки выраженности некро-воспалительной активности, степени стеатоза и фиброза печени 15 пациентам основной группы до - и после 3 месяцев лечения выполнен тест "ФиброМакс" [1, 7]. Выраженность болевого синдрома и эффективность проводимой терапии определяли с помощью альгофункционального индекса Лекена, шкал WOMAC (боли, скованности, повседневной активности), визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Средний срок наблюдения за больными в стационаре составлял 20 ± 1,2 дня, амбулаторно - 3 месяца после завершения лечения в стационаре. Биохимические параметры безопасности и эффективности лечения оценивались до лечения (V1), через 20 дней (V2), и 3 месяца после лечения (V3). Инструментальные исследования (УЗИ органов брюшной полости - до лечения и через 3 месяца после лечения).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 17.0. Для оценки результатов исследования использовались методы описательной статистики с вычислением критерия Стьюдента. Статистически достоверными считали различия при значении P<0,05.

Результаты и их обсуждение. До начала лечения у 44 (74,6%) больных отмечался астеновегетативный синдром, проявляющийся в виде психоэмоциональной неустойчивости, нарушений сна, раздражительности, головной боли. Диспепсический синдром наблюдался у 32 больных (54,2%), абдоминальный синдром - у 24 (40,6%) пациентов, гепатомегалия - у 44 (74,6%). У 15 (25,4%) больных заболевание протекало бессимптомно.

После курса лечения в стационаре в обеих группах наблюдения был зарегистрирован регресс клинических проявлений НАЖБП. Абдоминальный синдром умеренной интенсивности сохранялся у 9 больных из 24 (37,5%), диспепсический - у 11 пациентов из 32 (34,4%). Купирование астеновегетативного синдрома произошло у 33 (55,9%) больных, что свидетельствует об уменьшении синдрома метаболической интоксикации у этих пациентов. Гепатомегалия после курса терапии в стационаре наблюдалась у 31 больного из 44 (75%). Однако статистически достоверное (P<0,05) снижение числа пациентов с астеновегетативным синдромом и гепатомегалией отмечено только после 3 месяцев лечения.

Также в обеих группах после 3 месяцев лечения увеличилось количество больных с отсутствием жалоб, при этом в основной группе это увеличение было статистически достоверным ($P < 0,05$).

До начала лечения синдром цитолиза выявлен у 10 (16,9%) пациентов: показатели АЛТ были выше, чем у доноров, в среднем в 1,3 раза ($P < 0,05$), АСТ - в 1,8 раз ($P < 0,05$). Повышение маркеров холестаза по сравнению с показателями доноров до начала лечения отмечено у 19 (32,2%) человек: недостоверное ($P > 0,05$) повышение показателей щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глutamилтранспептидаза (ГГТП) было выявлено у 12 (20,3%) пациентов ($241,0 \pm 5,6$ ед./л и $2,07 \pm 1,7$ ммоль/л соответственно). У 7 (11,8%) человек отмечено достоверное повышение показателей ГГТП ($6,2 \pm 1,7$ ммоль/л, $P < 0,05$). Достоверных межгрупповых различий сравниваемых показателей до начала курса лечения выявлено не было ($P > 0,05$).

После окончания курса лечения в стационаре в обеих группах было зарегистрировано улучшение показателей синдрома цитолиза и холестаза, при этом как в основной, так и в контрольной группе снижение АЛТ, ЩФ и ГГТП было достоверным в сравнении с показателями до лечения и показателями доноров ($P < 0,05$). Межгрупповых различий сравниваемых показателей после окончания курса лечения в стационаре не было выявлено ($P > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Динамика биохимических показателей крови у пациентов до и после лечения в стационаре ($M \pm m$)

Показатель	Доноры	Основная группа N=30		Контрольная группа N=29	
		V ₁	V ₂	V ₁	V ₂
АЛТ, мкмоль/л	$0,48 \pm 0,04$ мкмоль/л	$0,78 \pm 0,03$ мкмоль/л*	$0,52 \pm 0,06$ мкмоль/л	$0,68 \pm 0,05$ мкмоль/л*	$0,49 \pm 0,02$ *
АСТ, мкмоль/л	$0,45 \pm 0,06$ мкмоль/л	$0,55 \pm 0,08$ мкмоль/л	$0,42 \pm 0,03$ мкмоль/л	$0,49 \pm 0,08$ мкмоль/л	$0,39 \pm 0,03$ мкмоль/л
ЩФ, ед./л	$158 \pm 1,06$ ед./л	$248 \pm 4,06$ ед./л *	$187 \pm 2,09$ ед./л */.	$236 \pm 5,06$ ед./л *	$195 \pm 3,09$ ед./л*/.
ГГТП, ммоль/л	$1,75 \pm 0,09$ ммоль/л	$2,17 \pm 0,12$ ммоль/л*	$1,87 \pm 0,08$ ммоль/л*	$1,97 \pm 0,05$ ммоль/л*	$1,67 \pm 0,08$ ммоль/л*

Примечание. * - $P < 0,05$ - достоверность различий показателей в сравнении с донорами; • - $P < 0,05$ - достоверность различий между показателями до - и после лечения в каждой группе; # $P < 0,05$ - достоверность различий показателей между группами.

До лечения из 15 обследованных у 7 (46,7%) пациентов показатели Неш-теста (NashTest) указывали на степень выраженности стеатоза N 1, у 8 (54,3%) пациентов - N 2, при этом по результатам стеато-теста (SteatoTest) среди обследованных достоверно преобладали пациенты с S2 стадией стеатоза (60%, $P < 0,05$).

Полученные данные указывают на положительную динамику показателей стеатоза и фиброза печени. Достоверное снижение показателей некро-воспалительных изменений в печени является достаточно убедительным фактом в пользу безопасности назначенной антиартрозной терапии.

Однако необходимо отметить, что для констатации результата влияния терапии на структуру печени, даже альтернативными биопсии методами, 3-х месячного курса наблюдения недостаточно. О влиянии указанной терапии на структурные изменения в печени необходимо судить как минимум через 6 месяцев после проведенного лечения.

Анализ динамики показателей суставного синдрома показал, что при выписке в основной группе, в отличие от контрольной, наблюдался достоверный регресс болевого синдрома уже к окончанию лечения в стационаре, что подтверждалось результатами его оценок по ВАШ. В основной группе показатели оценки боли по ВАШ уменьшились с $48,9 \pm 3,5$ мм при V₁ до $38,2 \pm 1,5$ при V₃, $P < 0,05$, в контрольной группе - с $47,6 \pm 4,2$ мм при V₁ до $31,2 \pm 1,5$ мм ($P > 0,05$).

Суммарный индекс WOMAC изменялся аналогично показателям боли. При сравнении групп отмечено более быстрое улучшение показателей суммарного индекса WOMAC у пациентов основной группы, когда уже к окончанию стационарного лечения различия между группами были достоверны ($P < 0,05$). Суммарный индекс WOMAC в основной группе при V₁ составлял $899,1 \pm 85,6$ мм, при V₃ - $534,2 \pm 43,1$ мм ($P < 0,05$). В контрольной группе показатели суммарного индекса WOMAC при V₁ были $882,6 \pm 55,6$ мм, при V₃ - $678,2 \pm 89,7$ ($P > 0,05$).

Оценка состояния больных с гонартрозом по шкале Лекена при выписке выявила достоверную положительную динамику в блоке "боль и дискомфорт" ($P < 0,05$). Сумма баллов в блоках "двигательная" и "повседневная активность" изменялась незначительно ($P > 0,05$), т.к. при поступлении у пациентов с гонартрозом не было зарегистрировано серьезных нарушений функциональной активности (табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателей шкалы Лекена в процессе лечения больных с гонартрозом (баллы, $M \pm m$)

Показатель	Основная группа N=30		Контрольная группа N=29	
	V_1	V_2	V_1	V_2
Выраженность боли и дискомфорт	3,9±1,1	1,9±0,5*	4,1±1,3	3,4±0,4
Двигательная активность	2,4±0,9	1,2±0,5	1,7±0,7	1,3±0,9
Повседневная активность	2,6±0,5	1,4±0,7	2,6±0,5	2,4±0,7
Общая сумма баллов	8,9 ±1,2	4,5±0,6*	8,4±1,1	7,1±0,8

Примечание: * - $P < 0,05$ - в каждой группе по сравнению с началом лечения; • - $P < 0,05$ -- достоверность различий показателей между группами.

Оценка всех показателей через 3 месяца выявила сохранение эффекта последствия в основной группе пациентов, при этом все показатели достоверно отличались от контроля ($P < 0,05$).

Выводы. Таким образом, при применении Алфлутопа в комплексном лечении больных с НАЖБП отрицательного влияния на структурно-функциональные показатели печени не отмечено. При этом Алфлутоп показал себя как эффективный препарат, позволяющий контролировать болевой синдром у больных с гонартрозом 1-2 степени не менее 3 месяцев. Отсутствие гепатотоксичных эффектов при проведении исследования указывает на целесообразность комплексной антиартрозной терапии с включением Алфлутопа при лечении ОА у больных с признаками стеатоза печени.

Литература:

1. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / Сучасна гастроентерологія. - 2010. - № 4 (54). - С. 81-86.
2. Буеверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии / Буеверов А.О., Богомолов П.О. // Клини. перспективы гастроэнтерол. - 2009. - № 1. - С. 3-9.
3. Дроздов В.Н. Применение алфлутопа у больных остеоартрозом с НПВС-гастропатией / В.Н.Дроздов, Е.В. Коломиец // Фарматека. - 2005. - № 20. - С. 125-128.
4. Денисова Л.Н. Ожирение и остеоартроз /Л.В. Денисова, В.А. Насонова // Научно-практическая ревматология. - 2010. - № 3. - С. 48 - 51
5. Коваленко В.Н. Остеоартроз / В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич - К:Марион, 2005. - 592 с.
6. Лукина Г.В. Многолетний опыт применения алфлутопа в клинической практике / Г.В. Лукина, Я.А. Сигидин, Л.Н. Денисов // Научно-практическая ревматология. - 2005. - № 5. - С. 64 - 67
7. Пирогова И.Ю. Диагностика фиброза печени: инвазивные и неинвазивные методы / И.Ю. Пирогова, С.А. Пышкин // Сибирский медицинский журнал. - 2011. - № 3. - С. 10--15.
8. Чичасова Н.В. Патогенетическое лечение остеоартроза // Consilium Medicum. - 2008. - №2. - С.14 -19.
9. Чичасова Н.В. Место медленнодействующих препаратов в рациональной терапии деформирующего остеоартроза // Consilium medicum. - 2005. - № 8. - С. 634 -638.
10. Чернявский В.В. Жировая болезнь печени как интегральная проблема внутренней медицины / Новости медицины и фармации. - 2011. - № 4 (354) - С.34-35