

УДК: (616.72-002.775)-616.036.8

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛФЛУТОПА ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ (двухлетнее исследование)

*В.Н. Ходырев, Н.И. Знаишева, Г.М. Лобанова, Л.М. Ридняк.
Городская больница №1, Первоуральск, Свердловская область.*

РЕЗЮМЕ

Цель: Изучение клинической эффективности и переносимости алфлутопа (А) при многолетнем курсовом лечении гонартроза.

Материал и методы. В открытое контролируемое исследование включен 51 больной с достоверным гонартрозом I-III ст. по Kellgren-Lawrence. Выделены две группы: основная - 20 чел, контрольная - 31 чел, сопоставимые по возрастно-половым и клиническим признакам. А назначали больным основной группы курсами с интервалом в 6 мес по схеме: 2 мл в/с - 6 раз с последующим внутримышечным введением в течение 3-х недель. Пациенты контрольной группы получали только НПВП. Длительность лечения - 2 года. Эффективность оценивали по динамике показателей боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и функционального индекса Лекена, по изменению режима приема НПВП и динамике рентгенологической картины. Клиническое обследование проводили до исследования, до и после каждого курса и через 3 мес после последнего курса лечения.

Результаты. По результатам 4-х курсов лечения А установлено достоверное снижение интенсивности боли в пределах каждого курса, ступенеобразный характер снижения показателей интенсивности боли до степени достоверного, улучшение двигательной активности, редукцию приема НПВП, отсутствие рентгенологических признаков прогрессирования ОА. Оценки врачом и больным клинической эффективности и переносимости А совпадали.

Заключение. А - эффективный препарат для лечения гонартроза с противовоспалительным действием и возможной хондропротективной активностью. Препарат обладает хорошей переносимостью.

Ключевые слова: гонартроз, алфлутоп.

По современным представлениям артрозные изменения хрящевой пластинки синовиального сустава возникают в результате нарушения равновесия анаболических и катаболических процессов в матриксе хряща [8,15]. Дисбаланс важнейших гомеостатических процессов приводит к снижению синтеза полноценного коллагена и протеогликанов хондроцитами. Важная роль в этом процессе принадлежит несulfатированному протеогликану - гиалуроновой кислоте, обеспечивающей образование агрегатов протеогликанов матрикса и вязкоэластические свойства синовиальной жидкости, т.е. являющейся любрикантом [7,10]. Изменение качества и количества гиалуроновой кислоты при остеоартрозе (ОА) приводит к снижению вязкоэластических свойств синовиальной жидкости, к деструкции коллагеновой сети, особенно в перипеллюлярных зонах хондроцитов. Последнее связано, в первую очередь, с повышением синтеза металлопротеиназ (коллагеназы, стромелизина), в итоге приводящим к полному исчезновению перипеллюлярной коллагеновой сети, к потере амортизационных свойств хрящевой пластинки синовиального сустава как целостного органа [7,9,10].

В середине 90-х годов на рынке лекарственных средств появился алфлутоп (А), препарат, обладающий уникальными свойствами одновременно стимулировать синтез гиалуроновой кислоты и тормозить активность гиалуронидазы [1,4,6]. По результатам пилотных исследований А нашел положительные отклики как среди практических врачей, так и среди больных, при высоком проценте совпадения мнений [5]. Большинство исследований, посвященных

клинической эффективности А, основываются на результатах краткосрочных (до 1 года) наблюдений и ограничиваются подбором дозы, выбором метода введения и описанием противовоспалительного эффекта препарата [2,3,5,11-14]. В результате некоторых исследований авторы пришли к выводу о хондропротективной активности А [1,4]. Однако подобные предположения требуют, по мнению Лукиной Г.В. и Сигидина Я.А., детального изучения в многолетних (не менее 2-х лет) исследованиях [5]. В доступной нам литературе мы не нашли многолетних исследований клинической эффективности А.

Целью нашего исследования явилось многолетнее изучение клинической эффективности и переносимости А при лечении больных гонартрозом. Представляем предварительные данные по результатам проведения 4-х курсов лечения А.

Материал и методы.

Изучение клинической эффективности и переносимости А проведено в рандомизированном открытом контролируемом исследовании.

А представляет собой биотехнологический препарат (Biotehnos, Румыния, Рег.№П-8-242, №007588 от 18.06.96г.), основой которого является стерильный экстракт морских организмов, состоящий из гликозаминогликанов (хондроитин-6-сульфат), полипептидов, аминокислот и микроэлементов - натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка. Препарат выпускается в ампулах в виде стерильного раствора по 1 мл в упаковках по 10 ампул.

В ходе пилотного исследования [2,14] была сформирована группа больных гонартрозом для последующего продолжительного (многолетнего) наблюдения. Критериями включения в исследование явились больные обеих полов,

наличие ОА коленных суставов в соответствии с диагностическими критериями Беневоленской Л.И. и др. [16], I-II-III рентгенологические стадии ОА по Kellgren-Lawrence, согласие больного на участие в исследовании. Критерии исключения: прием препаратов с хондропротективным действием в течение 6 мес до начала исследования, больные ОА с IV рентгенологической стадией по Kellgren-Lawrence, сопутствующие заболевания почек с нарушением их функции, высокие лабораторные показатели активности, не позволяющие исключить воспалительное заболевание суставов.

Основные задачи исследования:

1. Наблюдение за динамикой ОА у больных, получающих А курсами, по сравнению с контрольной группой, с анализом состояния пораженных суставов перед очередным курсом.

2. Изучение возможности совмещения А с препаратами, необходимыми для терапии сопутствующих заболеваний.

3. Изучение переносимости и возможных побочных реакций при длительном применении А, в том числе в амбулаторных условиях.

В исследование был включен 51 больной, из них 20 составили основную группу и 31 контрольную. Больные обеих групп не имели существенных различий по возрастным половым признакам и основным клиническим характеристикам. Изначально основная группа достоверно ($p < 0,05$) отличалась от группы сравнения по степени тяжести заболевания за счет большей частоты обнаружения синовита коленных суставов. А назначали внутрисуставно по 2 мл 2 раза в неделю по фиксированным дням (понедельник, четверг). За 6-ю внутрисуставными введениями следовали внутримышечные инъекции по 1 мл в течение 3-х недель. Курсы повторяли с интервалом 6 мес. Больные обеих групп постоянно принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Клиническое обследование больных проводили в начале исследования, перед и после очередного курса терапии А и через 3 мес после 4-го курса. Больных контрольной группы обследовали 2 раза в год и по мере обращения. Помимо оценки общего состояния больного, проводили лабораторное (общий анализ крови и мочи, СОЭ, трансаминазы, билирубин, креатинин крови, С-реактивный протеин) и инструментальное (ЭКГ, рентгенография коленных суставов в 2-х проекциях до начала исследования и в конце) обследования. Систематически определялись суммарный индекс Лекена и интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

До начала исследования у 16 (80%) больных основной и у 26 (83,9%) контрольной группы были обнаружены сопутствующие заболевания: ИБС, артериальная гипертензия, заболевания ЖКТ, мочевыделительной системы, щитовидной железы, сахарный диабет и др. Сочетание нескольких сопутствующих заболеваний наблюдалось у 8 (40%) больных в основной группе и у 16 (51,6%) в контрольной. Многие сопутствующие заболевания требовали постоянной поддерживающей терапии или эпизодического и противорецидивного лечения.

Клиническую эффективность А и НПВП оценивали по ВАШ с учетом индекса тяжести гонартроза Лекена, определяющего двигательную активность пациентов и отражающего качество жизни последних, оценивали режим приема НПВП (отказ от приема, переход на эпизодический прием, сохранение постоянного приема). Хондропротективную активность А оценивали по указанным показателям через 6 мес после непосредственного действия препарата, т.е. перед началом очередного курса лечения и через 3 мес после последнего. В это же время проводили общую оценку эффективности лечения врачом («лучше», «без изменений», «хуже») и больным.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли по компьютерной программе Biostat.

Результаты и обсуждение

Из 20 больных, включенных в основную группу исследования, полных 4 курса завершили 19 пациентов. Одному больному А был отменен в связи с нежелательной реакцией при проведении второго курса.

Анализ динамики интенсивности болевого синдрома по ВАШ в покое показал достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня боли в пределах каждого курса (таблица 1). Полное исчезновение боли после I курса наблюдалось у 4 (20%) больных основной группы, после IV курса у 8 (42,1%). Тогда как в контрольной группе полного исчезновения боли у больных не наблюдалось. Снижение болевого синдрома при лечении А, по нашему мнению, подтверждает выводы о противовоспалительном эффекте препарата, полученные авторами многих других исследований [1-5, 11-14]. Заслуживает внимания сравнительный анализ показателей интенсивности боли перед каждым курсом лечения, отражающий отдаленный эффект препарата, полученный в результате предыдущего курса. Так, результаты нашего исследования свидетельствуют о медленном, ступенеобразном снижении уровня боли в покое, ставшим достоверным после проведения III курса в сравнении с контрольной группой и с исходными данными. Усиление боли перед очередным курсом не превышало уровня боли до начала предыдущего курса.

Таблица 1

Динамика интенсивности боли по ВАШ
(в мм) в покое при курсовом лечении алфлутоном

Курсы лечения		Основная группа n=20	Контрольная группа n=31	P
I	До лечения	40,8±3,09	39,1±1,28	> 0,05
	После лечения	22,7±2,89		
II	До лечения	34,9±2,98	41,13±1,46	<0,05
	После лечения	20,65±3,26		
III	До лечения	33,42±2,79	37,84±2,17	> 0,05
	После лечения	18,32±2,90		
IV	До лечения	30,68*±2,46	42,06±1,79	<0,005
	После лечения	15,63±3,01		
Через 3 месяца после IV курса		20,68*±3,47	39,48±1,55	<0,005

* - $p < 0,05$ по отношению к уровню до начала I курса.

Обнаруженный нами феномен ступенеобразного снижения боли описан Н.И. Коршуновым и др. [4]. Результаты своего исследования авторы связывали с хондропротективным действием А, подкрепив вывод данными МРТ-исследования суставов. Однако краткосрочный характер проведенного исследования делает его недостаточно убедительным. Полученные нами результаты полностью подтверждают и дополняют их выводы. Аналогичные результаты мы получили при анализе интенсивности боли при ходьбе: ступенеобразный характер ее снижения, достоверный ($p < 0,05$) после проведения III курса по сравнению с контрольной группой, достоверное снижение интенсивности болевого синдрома по сравнению с началом предыдущего курса (таблица 2). Полностью исчезли боли при ходьбе после I курса у 3 (15%) больных и после IV курса у 6 (31,6%). Тогда как среди больных группы сравнения уровень боли при ходьбе, несмотря на прием НПВП, оставался на протяжении всего исследования близким к исходному.

Стандартным критерием оценки эффективности любого

Таблица 2
Динамика интенсивности боли по ВАШ
(в мм) при ходьбе

Курсы лечения		Основная группа n=20	Контрольная группа n=31	p
I	До лечения	56,15±2,91	50,26±1,59	> 0,05
	После лечения	39,55±2,91		
II	До лечения	49,35±3,13	51,55±1,66	<0,05
	После лечения	32,8±3,74		
III	До лечения	46,58*±2,99	50,87±1,76	> 0,05
	После лечения	31,11±3,28		
IV	До лечения	39,58*±3,68	51,52±1,93	<0,005
	После лечения	24,63±4,01		
Через 3 месяца после IV курса		30,31*±3,39	49,61±1,59	<0,005

* - p<0,05 по отношению к уровню до начала I курса.

го препарата, рекомендованного для лечения ОА, является функциональный индекс тяжести Лекена [17]. Динамика этого показателя в нашем исследовании продемонстрировала постепенное снижение в основной группе (таблица 3), достигнувшее достоверного уровня после проведения III курса по сравнению с контролем. Результаты обследования больных основной группы через 3 мес после проведения последнего курса показали продолжающееся снижение среднего значения суммарного индекса Лекена, который уменьшился в 1,6 раза по сравнению с уровнем до начала исследования. Пациенты основной группы изначально относились к категории больных с выраженной степенью тяжести по индексу Лекена (8-10 баллов). После проведения 4-х курсов лечения А степень тяжести больных этой группы снизилась до средней (5-7 баллов). В группе сравнения степень тяжести ОА по суммарному значению индекса, наоборот, повысилась, достигая категории выраженной тяжести.

Таблица 3
Динамика индекса тяжести гонартроза Лекена (в баллах)
при курсовом лечении алфлутоном

Курсы лечения	Основная группа n=20	Контрольная группа n=31	p
I (до лечения)	8,75±0,52	7,23±0,38	> 0,05
II (до лечения)	7,7±0,44	7,81±0,37	<0,05
III (до лечения)	7,16*±0,38	8,1±0,43	> 0,05
IV (до лечения)	6,23*±0,35	8,39±0,39	<0,005
Через 3 месяца после IV курса	5,58*±0,24	8,61±0,42	<0,005

* - p<0,05 по отношению к уровню до начала I курса.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о существенном увеличении двигательной активности больных, получивших четыре курса лечения А. Контрольное рентгенологическое исследование было проведено после IV курса А двумя независимыми квалифицированными рентгенологами. Прогрессирование рентгенологической

картины ОА отмечено у 1 (5,3%) больного в основной группе и у 5 (16,1) в контрольной. Эти результаты мы рассценили как показатель замедления артрозного процесса у больных основной группы. Все случаи прогрессирования характеризовались переходом из II рентгенологической стадии по Kellgren-Lawrence в III.

Частота синовита коленных суставов в основной группе стала значительно меньшей, чем в группе сравнения. В течение I курса лечения признаки синовита исчезли после 2-4-го внутрисуставного введения А. Рецидивы реактивного синовита по ходу исследования имели место лишь у 4(30,8%) больных из 13, имеющих признаки синовита изначально. Этот факт подтверждает выраженный противовоспалительный эффект А, который продолжительно сохраняется после внутрисуставного введения и влияет на потребность в НПВП. Так, среди больных основной группы режим приема НПВП претерпел значительные изменения: после I курса терапии 25 % больных полностью отказались от приема НПВП, а после III - 47,4%, остальные пациенты перешли на эпизодический (от нескольких дней до единичных случаев) прием. Исключение составила одна больная с III рентгенологической стадией ОА, которая сохранила постоянный режим приема препаратов в максимальной дозе в связи с прогрессированием явлений гонартроза. В контрольной группе 83,9% больных сохранили постоянный режим приема НПВП с переходом на эпизодический в летний и зимний периоды.

В периоды между курсами лечения А у 60% больных сохранялось хорошее самочувствие в течение 6 мес, хотя периодически беспокоили боли в коленных суставах механического типа. Однако по словам больных они были терпимыми, менее интенсивными, чем до лечения, проходящие от единичных приемов НПВП. У 40% больных через 4-5 мес после окончания приема А наблюдался возврат редуцированной клиники гонартроза, требующей эпизодического приема НПВП.

Оценка эффективности терапии А у больных основной группы, даваемая врачом и больным через 3 мес после последнего курса, совпала на 84,4%. В 82,3% случаев врач и в 88,3% больной отметили клиническое улучшение, 11,7% и 5,9% соответственно - без изменений, лишь в 1 случае (5,9%) ухудшение отметили и врач, и больной. Переносимость А была хорошей. За период наблюдения как во время непосредственного действия препарата, так и в отдаленный период (для отсроченных реакций) был зарегистрирован 1 (5%) случай аллергического дерматита при проведении II курса после 16-й инъекции. Это послужило поводом для отмены препарата. У 45% больных имели место небольшие ноющие боли в суставе после внутрисуставного введения А, продолжительностью от нескольких часов до 1 суток, что не послужило поводом для отмены препарата. А хорошо сочетался с препаратами для поддерживающей терапии сопутствующих заболеваний, дозы этих препаратов на протяжении всего исследования не изменялись. На всем протяжении исследования мы не встретили негативного отношения больных к препарату. Повторные курсы лечения воспринимались с ожиданием большего эффекта, чем от предыдущего. С каждым курсом, по мнению больных, эти ожидания оправдывались в большинстве случаев.

Таким образом, по результатам нашего исследования можно сделать вывод, что А является весьма эффективным средством лечения гонартроза. Препарат обладает выраженным противовоспалительным эффектом с длительным периодом последствия, обладает хондропротективной активностью, позволяет снизить частоту приема НПВП, хорошо переносится больными, сочетается с препаратами, применяемыми для терапии сопутствующих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гроппа Л., Мизанту И., Красова М. и др. Эффективность алфлутопа у больных деформирующим остеоартрозом. Клинич. ревматол., 1995, 3, 20-22.
2. Знаишева Н.И., Ходырев В.Н. Изучение клинической эффективности алфлутопа при остеоартрозе. Тезисы III съезда ревматологов. Научно-практич. ревматол., 2001, 3, 42.
3. Иванова О.Н., Соболев Ю.А. Эффективность хондропротектора алфлутопа в лечении остеоартроза. Тезисы докладов Юбилейной конференции посвященной 70-летию ассоциации ревматологов России и 40-летию института ревматологии РАМН, М., 1998, 24 (85).
4. Кршунов Н.И., Баранова З.Я., Парусова Н.И. и др. Альфлутоп в лечении больных остеоартрозом. Росс. ревматол., 1998, 2, 26-31.
5. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Опыт применения препарата алфлутоп в лечении остеоартроза. Клинич. Ревматол., 1996, 4, 40-43.
6. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Хондропротективный препарат алфлутоп в лечении остеоартроза. Научно-практич. ревматол., 2001, 2, 51-53.
7. Лучихина Л.В. Этиология и патогенез остеоартроза: современные представления. Росс. мед. журнал, 2000, 1, 44-48.
8. Насонова В.А. Проблема остеоартроза в начале XXI века. Consilium medicum, 2000, 2, 6.
9. Павлова В.Н. Синовиальная среда суставов. М., Медицина, 1980, 296.
10. Павлова В.Н., Капьева Т.Н., Слуцкий Л.И. и др. Хрящ. М., Медицина, 1998, 320.
11. Проценко Г.А. Хондропротекторы в комплексном лечении деформирующего артроза. Тезисы III съезда ревматологов. Научно-практич. ревматол., 2001, 3, 92 (350).
12. Сайковский Р.С., Елисеев М.С., Токарская Н.К. Оценка эффективности применения хондропротектора алфлутопа при лечении остеоартроза, двустороннего гонартроза. Тезисы III съезда ревматологов. Научно-практич. ревматол., 2001, 3, 98 (375).
13. Светлова М.С., Игнатьев В.К., Везикова Н.Н. и др. Эффективность препарата "Альфлутоп" у больных остеоартрозом. Тезисы III съезда ревматологов. Научно-практич. ревматол., 2001, 3, 103 (391).
14. Ходырев В.Н., Бердникова Л.П., Знаишева Н.И. и др. Клиническое изучение эффективности алфлутопа при лечении остеоартроза. Труды VIII междунар. конфер. "Новые информационные технологии в медицине и экологии", Украина, Гурзуф, 2000, 42-43.
15. Цветкова Е.С. Современная фармакотерапия остеоартроза. Consilium medicum, 1999, 1, 5.
16. Цветкова Е.С. Остеоартроз. В кн. Ревматологические болезни: Руководство для врачей. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М., Медицина, 1997, 385-396.
17. Валет Жан-Пьер. Патогенетическое лечение, похоже, может стать реальным. Материалы V Российского национального конгресса "Человек и лекарство". Мед. курьер, 1998, 10, 3-4, 43-44.

Поступила 10.06.02 г.

Abstract

Alflutop clinical efficacy assessment in osteoarthritis (two-year study)

V.N. Chodyrev, N.I. Znaishcheva, G.M. Lobanova, L.M. Ridnyak

Objective. To assess alflutop clinical efficacy and safety during long-term course treatment of knee osteoarthritis.

Methods. 51 pts with definite knee osteoarthritis of I-III stage according to Kellgren-Lawrence classification were included in an open controlled study. 20 pts received 6 intra-articular injections of alflutop 2 ml with subsequent intramuscular treatment during 3 months. Such courses were repeated 6 months apart for 2 years. 31 pts of control group received nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) only. Pain on visual analog scale, Leken functional score, changes of NSAID treatment and radiological picture were used for assessment of efficacy. Clinical examination was performed before and after every treatment course and 3 months after the last course.

Results. Every alflutop treatment course provided significant stepwise decrease of pain with improvement of mobility, reduction of NSAID requirement and absence of osteoarthritis radiological progression. Doctor and pts clinical efficacy and safety assessment coincided.

Conclusion. Alflutop is an effective drug for knee osteoarthritis treatment. It has anti-inflammatory and probably chondroprotective activity with good safety.

Key words: knee osteoarthritis, alflutop