

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛФЛУТОПА ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗЕ ПОЗВОНОЧНИКА (12-месячное исследование)

В.Н. Ходырев, Л.Г. Голикова
Городская больница №1, г. Первоуральск

Резюме

Цель. Изучить клиническую эффективность алфлутопа (А) при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника (ОХПОП) с синдромом хронической боли в спине.

Материал и методы. 32 чел. с ОХПОП и люмбагией: 14 из них (I группа, основная) в течении одного года получали 2 курса А по 1.0мл в/м ежедневно, 30,0мл на курс + нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) при необходимости; 18 чел. (II группа, контрольная) только НПВП. Клиническое обследование больных осуществлялось в начале исследования, перед и после каждого курса А и через 3 мес. после последнего курса. Лица из контрольной группы обследовались в те же сроки.

Результаты. Боль в спине в покое и при наклоне туловища вперед у пациентов I группы достоверно ($p < 0,05$) снижалась после каждого курса А. Полное исчезновение боли после 1-го курса лечения А отметили 7,1%, а после 2-го - 35,7% больных основной группы, что не наблюдалось среди лиц контрольной группы. Установлено также достоверное ступенчатое ($p < 0,001$) снижение величины теста Томайера в I группе больных: через 3 мес. после завершения лечения А он уменьшился в 3,6 раза по сравнению с исходной. За период лечения у этих пациентов отмечено 2-2,5 - кратное увеличение объема статической и динамической нагрузки на позвоночник (по индексу хронической нетрудоспособности Ваделя). 42,9% пациентов основной группы и только 5,6% больных контрольной группы после окончания лечения А прекратили прием НПВП.

Переносимость А была хорошей, препарат сочетался со всеми другими медикаментами, которые применяли больные в связи с сопутствующей патологией.

Ключевые слова: алфлутоп, остеохондроз позвоночника, хроническая боль в спине

Остеохондроз (ОХ) - дегенеративно-дистрофическое поражение позвоночника, в основе которого лежит дегенерация диска с последующим вовлечением тел смежных позвонков, межпозвоночных суставов и связочного аппарата [16]. Компонентом межпозвонокового симфиза - сложного соединения позвонков является межпозвоноковый диск. В симфизах позвоночника в отличие от синовиальных суставов [9] между поверхностями позвонков, покрытых гиалиновым хрящом, находится не синовиальная жидкость, а специфическое образование хрящевой природы - межпозвоноковый диск, состоящий из пульпозного ядра и фиброзного кольца [10]. Первое по морфологической структуре приближается к гиалиновому хрящу за счет высокого содержания протеогликанов, гиалуроновой кислоты, коллагена II типа и воды. Тогда как фиброзное кольцо относится к фиброзным хрящам с высоким содержанием в его наружных пластинах коллагена (до 68%), преимущественно I типа, и богатым сульфатированными гликозаминогликанами, интегрированными в крупные молекулы протеогликанов с характерной для них способностью удерживать воду [10].

Несмотря на существующие различия в морфологической структуре синовиальных суставов и межпозвоноковых симфизов, существует мнение о сходстве происходящих в них артрозных изменений, выраженных в нарушении равновесия между анаболическими и катаболическими процессами в матриксе хряща [7,8,10,16]. Дисбаланс важнейших гомеостатических механизмов приводит к снижению синтеза полноценных коллагенов и протеогликанов хондроцитами. Не является исключением и несulfатированный гликозаминогликан - гиалуроновая кислота, обеспечивающая образование агрегатов протеогликанов матрикса и гидратированность пульпозного ядра, выполняющего роль протекторной подушки (за счет гидратированности и изменения своего объема).

Изменение качества и количества гиалуроновой кислоты

при ОХ приводит к снижению содержания связанной воды в пульпозном ядре и к деструкции коллагеновой сети, особенно в перичеллюлярных зонах хондроцитов. Последнее связано, в первую очередь, с повышением синтеза металлопротеиназ (коллагеназа, стромелизин) приводящим в итоге к полному исчезновению перичеллюлярной коллагеновой сети и к потере амортизационных свойств межпозвонокового диска в целом.

В середине 90-х годов на рынке лекарственных средств появился препарат алфлутоп (А), обладающий уникальными свойствами одновременно стимулировать синтез гиалуроновой кислоты и тормозить активность гиалуронидазы [1,4,5]. По результатам пилотных исследований А получил положительные отклики как среди практических врачей, так и среди больных, при высоком проценте совпадения мнений с обеих сторон [5]. Большинство авторов пришло к выводу, что А обладает выраженным противовоспалительным и хондропротективным эффектами при хорошей переносимости препарата [2,3,5,11-14]. Однако все исследования были проведены при остеоартрозе (ОА) коленных, т.е. синовиальных, суставов. Специальных исследований, посвященных изучению клинической эффективности А при ОХ позвоночника, в доступной нам литературе мы не нашли.

Целью исследования явилось изучение клинической эффективности А при длительном курсовом лечении клинически значимого ОХ поясничного отдела позвоночника (ОХПОП).

Материал и методы

Изучение клинической эффективности и переносимости А проведено в открытом контролируемом исследовании, с соблюдением правил методологии клинических исследований [6].

А - оригинальный, натуральный, комплексный препарат из четырех видов морских организмов, прошедший очищение, стандартизацию и экстрагирование. В состав экстракта входят гиалуроновая кислота, почти все известные сульфатированные гликозаминогликаны (хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат), полипептиды с молекулярной массой не более 50000 кДа, свободные аминокислоты, микроэлементы: натрий, калий, кальций, магний, железо,

медь, цинк и марганец. Препарат выпускается в виде стерильного инъекционного раствора с содержанием 10 мг экстракта в 1 мл.

В исследование было включено 32 пациента с клинически значимым (хроническая люмбагия) ОХПОП II-III рентгенологических стадий, выразивших согласие на участие в исследовании. Критериями включения явилось наличие ОХПОП I-II-III рентгенологических стадий с хронической люмбагией (интенсивность боли не менее 30 мм по ВАШ) в покое и при наклонах вперед, требующей приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Включались больные обоих полов.

Критерии исключения: прием препаратов с хондропротективным действием в течение 6 мес до начала исследования, IV рентгенологическая стадия ОХПОП, сопутствующие заболевания почек и сахарный диабет, высокие лабораторные показатели активности воспалительного процесса, не позволяющие исключить первичного воспалительного заболевания позвоночника, больные с коксартрозом.

Основные задачи исследования:

1. Изучить динамику болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника, косвенно отражающего состояние межпозвонкового диска, по сравнению с контрольной группой.
2. Динамическое наблюдение за двигательной активностью позвоночника на фоне лечения А.
3. Изучить возможные побочные реакции и переносимость при длительном курсовом применении А, в том числе в амбулаторных условиях.
4. Изучить возможность совмещения А с препаратами, необходимыми для поддерживающей терапии сопутствующих заболеваний.

Больные были разделены на две группы: основная - 14 чел. и контрольная - 18 чел. Группы больных не имели существенных различий по возрастно-половым и клиническим признакам (табл.1). А назначали больным I группы внутримышечно (в/м) по 1 мл ежедневно, курсами (курсовая доза 30 мл); пациенты получили по 2 курса А с интервалом в 6 мес. Больные обеих групп при необходимости принимали НПВП, у лиц контрольной группы НПВП являлись единственным средством лечения люмбагии.

Клиническое обследование проводили в начале исследования, перед и после очередного курса терапии А и через 3 мес после 2-го курса. Больных контрольной группы обследовали 2 раза в год и синхронно с последним обследованием основной группы. В комплексе клинического обследования, помимо оценки общего состояния больного, лабораторного (общий анализ крови и мочи, СОЭ, трансаминазы, билирубин, креатинин крови, С-реактивный протеин) и инструментального (ЭКГ, рентгено-

графия ПОП в 2-х проекциях, при необходимости с функциональными пробами - до начала исследования и в конце) обследований, входили: определение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и оценка двигательной активности позвоночника по тесту Томайера и индексу хронической нетрудоспособности по Вадделю [15].

После комплексного обследования до начала исследования у 10 (71,4%) больных основной группы и у 11 (61,1%) контрольной были обнаружены сопутствующие заболевания, в том числе требовавшие постоянной поддерживающей терапии или эпизодического или противорецидивного лечения.

Клиническую эффективность оценивали по динамике интенсивности болевого синдрома в покое и при наклонах вперед по ВАШ, двигательную активность - по тесту Томайера и индексу хронической нетрудоспособности по Вадделю, отражающему качество жизни пациентов; оценивали также режим приема НПВП (отказ от приема, переход на эпизодический прием, сохранение постоянного приема). Эффективность А оценивали по указанным показателям через 6 мес после непосредственного действия препарата, т.е. перед началом 2-го курса лечения и через 3 мес после проведения последнего. В это же время производили оценку эффективности лечения врачом (лучше, без изменений, хуже) и больным. Статистическую обработку полученных данных проводили по компьютерной программе Biostat.

Результаты и обсуждение

В течение 12-ти мес наблюдения больные основной группы получили по 2 курса лечения А.

Анализ интенсивности болевого синдрома по ВАШ в покое показал достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня боли в пределах каждого курса (табл.2). Полное исчезновение боли после I курса наблюдалось у 1 (7,1%) больного в основной группе, а после II курса у 5 (35,7%). В контрольной группе больных полного исчезновения боли не наблюдалось, отмечалось лишь снижение интенсивности после приема НПВП. Выявленное нами снижение болевого синдрома при лечении А ОХ с синдромом люмбагии может свидетельствовать о противовоспалительном эффекте препарата, полученном исследователями изучавшими А при ОА [1-5,11-14]. Однако генез боли при ОХПОП значительно отличается от боли, возникающей при ОА. По-видимому, противовоспалительный механизм действия А связан с влиянием на отдельные звенья патогенеза асептического воспаления у больных ОХПОП с люмбагией.

Заслуживает внимания сравнительный анализ показателей интенсивности боли перед повторным курсом лечения, отражающий отдаленный эффект препарата, полученный в результате

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП

Таблица 1

Показатели	Основная группа n = 14	Контрольная группа n = 18	p
Пол			
- муж	7 (50 %)	8 (44,4 %)	
- жен	7 (50 %)	10(55,5%)	
Средний возраст, годы	51,0 ± 2,43	51,28 ± 2,16	0,933
- муж	47,0 ± 3,29	50,5 ± 4,33	0,540
- жен	55,14 ± 2,91	51,9 ± 2,03	0,359
Длительность ОХ, годы	7,0 ± 0,88	7,11 ± 0,84	0,929
Рентгенолог. стадия ОХ			
2-я	11 (78,6 %)	14(77,8%)	> 0,05
3-я	3(21,4%)	4 (22,2 %)	> 0,05
Функциональный тест Томайера, см	26,57 ± 3,45	24,11 ± 2,66	0,570
ВАШ в покое, мм	38,86 ± 3,61	37,11 ± 1,29	0,621
ВАШ при наклонах вперед, мм	51,79 ± 3,33	46,5 ± 1,56	0,133
Индекс хронической нетрудоспособности по Вадделю, баллы	6,35 ± 0,44	5,06 ± 0,34	0,025

ДИНАМИКА ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛИ ПО ВАШ В ПОКОЕ, мм

Таблица 2

Время обследования	Основная группа n = 14	Контрольная группа n = 18	p
I курс			
- до лечения	38,86 ± 3,61	37,11 ± 1,29	0,621
- после лечения	24,29* ± 3,29	-	
II курс			
- до лечения	32,0 ± 3,801	34,72 ± 2,27	0,524
- после лечения	18,57* ± 3,77	-	
Через 3 мес после II курса лечения	25,43** ± 3,43	34,94 ± 2,58	0,031

* - p < 0,05 - по сравнению с уровнем до начала курса
 ** - p < 0,05 - по сравнению с исходным уровнем

предыдущего курса. Результаты нашего исследования свидетельствуют о медленном, ступенеобразном снижении интенсивности боли в покое, достигающем уровня достоверности через 3 мес после проведения II курса в сравнении с контрольной группой и с исходными показателями. Увеличение интенсивности боли перед II курсом не превышало изначального уровня этого показателя. Полученный нами феномен ступенеобразного снижения боли уже описан при изучении эффективности А при ОА [4]. Авторы связывали этот феномен с хондропротективной активностью препарата, подтверждаемой данными МРТ-обследования. В нашем исследовании говорить о хондропротективном действии А на межпозвоночный симфиз можно лишь с большой осторожностью в связи с краткосрочностью исследования.

Аналогичные результаты мы получили при анализе интенсивности боли при наклонах туловища вперед: достоверное снижение интенсивности боли в спине было получено через 3 мес после II курса по сравнению с контрольной группой (p < 0,05) и по сравнению с исходным уровнем в основной группе до начала лечения (p < 0,001).

Движение в позвоночнике с наклоном вперед отражает состояние двигательных сегментов в его поясничном отделе. Эти движения наиболее часто совершаются человеком в повседневной жизни и являются необходимыми для обеспечения самообслуживания. Для объективизации двигательной активности в ПОП с наклоном вперед мы использовали тест Томайера.

Динамическое наблюдение за величиной теста Томайера продемонстрировало снижение этого показателя в пределах каждого курса лечения (p < 0,001) (табл.3) и ступенеобразное уменьшение ограничения сгибания позвоночника в течение всего периода наблюдения. Уровень теста через 3 мес после II курса лечения по сравнению с исходными данными снизился в 3,6 раза, что превзошло все ожидаемые результаты. Выраженное снижение величины теста Томайера можно объяснить тем, что при его проведении стремление больных выполнить тест превышало субъективный характер определения уровня боли по ВАШ. В доступной нам литературе мы не нашли опыта использования теста Томайера в качестве критерия эффективности лечения больных с ОХПОП. Однако использование данного теста в этом ка-

честве, на наш взгляд, весьма перспективно в связи с простотой его проведения и объективностью полученных результатов.

В целом, трудоспособность больных обеих групп оценивали по индексу хронической нетрудоспособности Вадделя (стандартный международный опросник по оценке хронической нетрудоспособности при болях в нижней части спины). Полученные результаты подтвердили увеличение объема двигательной активности пациентов, особенно это наглядно представлено снижением индекса при непосредственном действии А (табл.4). Так, в пределах курса лечения объем статической и динамической нагрузки по индексу Вадделя увеличился в 2,0-2,5 раза. Наглядно просматривается ступенеобразный феномен снижения данного индекса у больных основной группы, как по сравнению с исходным значением, так и с контрольной группой (p < 0,001).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о синхронности снижения уровней интенсивности болевого синдрома и увеличения двигательной активности пациентов с ОХПОП при применении А. Эффективность лечения А возрастает при проведении повторного курса. Это подтверждают результаты обследования больных обеих групп, полученные через 3 месяца после II курса А.

В течение 12-ти мес наблюдения претерпел существенное изменение режим приема НПВП. Так, в основной группе после I курса лечения А 14,2% больных полностью отказались от приема этих препаратов, а после II курса - 42,9%, остальные пациенты перешли на эпизодический (от нескольких дней до единичных случаев) прием. В контрольной группе режим приема НПВП тоже изменился: 5,6% больных отказались от приема этих препаратов, 38,9% перешли на эпизодический прием, а 55,6% больных сохранили постоянный режим приема (ежедневно 25-50 мг в расчете на диклофенак). Изменение режима приема НПВП в контрольной группе на более щадящий, по-видимому, было связано с естественным течением ОХПОП [8].

Переносимость А была хорошей. За период наблюдения, как в период непосредственного применения препарата, так и после него мы не зарегистрировали ни одного случая аллергической реакции, в т.ч. отсроченных. А хорошо сочетался с препаратами, назначавшимися в связи с сопутствующими заболеваниями, до-

ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПО ТЕСТУ ТОМАЙЕРА, см

Таблица 3

Время обследования	Основная группа n = 14	Контрольная группа n = 18	p
I курс			
- до лечения	26,57 ± 3,45	24,11 ± 2,6	0,570
- после лечения	9,43* ± 2,49	-	
II курс			
- до лечения	18,79 ± 3,08	20,5 ± 2,64	0,674
- после лечения	4,86* ± 2,05	-	
Через 3 мес после II курса лечения	7,36** ± 2,12	18,56 ± 2,25	<0,001

* - p < 0,05 - по сравнению с уровнем до начала курса
 ** - p < 0,05 - по сравнению с исходным уровнем

Таблица 4

ДИНАМИКА ИНДЕКСА ХРОНИЧЕСКОЙ НЕТРУДОСПОСОБНОСТИ ПО ВАДДЕЛЮ, БАЛЛЫ

Время обследования	Основная группа n = 14	Контрольная группа n = 18	p
I курс - до лечения - после лечения	6,35 ± 0,44 3,21* ± 0,43	5,06 ± 0,34 -	0,025
II курс - до лечения - после лечения	4,71 ± 0,37 1,72* ± 0,35	5,17 ± 0,31 -	0,349
Через 3 мес после II курса лечения	1,93** ± 0,32	4,56 ± 0,37	<0,001

* - p < 0,05 - по сравнению с уровнем до начала курса

** - p < 0,05 - по сравнению с исходным уровнем

зы последних на протяжении всего исследования не изменились. В течение всего исследования мы не встретили негативного отношения больных к препарату.

Таким образом, по результатам проведенного исследования можно сделать вывод, что А является весьма эффективным средством лечения ОХПОП с хронической люмбалгией. Препарат

обладает противовоспалительным и обезболивающим эффектом с длительным периодом последствия, позволяет снизить частоту приема НПВП, хорошо переносится больными, сочетается с препаратами, назначаемыми для поддерживающей терапии сопутствующих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гроппа Л., Мынзату И., Карасава М. и др. Эффективность алфлутопа у больных деформирующим остеоартрозом. Клини. ревматол., 1995, 3, 20-22.
2. Знаишева Н.И., Ходырев В.Н. Изучение клинической эффективности алфлутопа при остеоартрозе. Тез. III съезда ревматол. Науч.-практ. ревматол., 2001, 3, 42.
3. Иванова О.Н., Соболев Ю.А. Эффективность хондропротектора алфлутопа в лечении остеоартроза. Тез. докл. Юбилейной конф., М., 1998, 24 (№85).
4. Коршунов Н.И., Баранова З.Я., Парусова Н.И. и др. Алфлутоп в лечении больных остеоартрозом. Росс. ревматол., 1998, 2, 26-31.
5. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Опыт применения препарата алфлутоп в лечении остеоартроза. Клини. ревматол., 1996, 4, 40-43.
6. Балабанова Р.М. Актуальные вопросы проведения клинических исследований лекарственных средств. Науч.-практ. ревматол., 2001, 2, 65-68.
7. Вейн А.М., Авруцкий М.Я. Боль и обезболивание. М., Медицина, 1997, 3-164.
8. Ейтс А. Спондилез и поражение диска. В кн.: Клинич.ревматол: Под ред. Х.Л.Ф. Каррея. М., Медицина, 1990, 137-152.
9. Павлова В.Н. Синовиальная среда суставов. М., Медицина, 1980, 296 с.
10. Павлова В.Н., Капьева Т.Н., Слудский Л.И., Павлов Г.Г. Хрящ. М., Медицина, 1998, 320 с.
11. Проценко Г.А. Хондропротекторы в комплексном лечении деформирующего артроза. Тез. III съезда ревматол. Науч.-практ.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. Тез. III съезда ревматол. Науч.-практ. ревматол., 2001, 3, 98 (375).
13. Светлова М.С., Игнатьев В.К., Везикова Н.Н. и др. Эффективность препарата "Алфлутоп" у больных остеоартрозом. Тез. III съезда ревматол. Науч.-практ. 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. конф. "Новые информационные технологии в медицине и экологии", Украина, Гурзуф, 2000, 42-43.
15. Шостак Н.А., Шеметов Д.А. Эффективность и переносимость мелоксикама (мовалиса) при синдроме болей в нижней части спины в сравнении с диклофенаком. Науч.-практ.ревматол., 2001, 1, 63-67.
16. Юмашев Г.С., Фурман М.Е. Остеохондрозы позвоночника. 2-е изд. М., Медицина, 1984, 384с.

Поступила 5.09.04

Abstract

V.N. Hodyrev, L.G. Golikova

Alflutop clinical efficacy in vertebral osteochondrosis (12-month study)

Objective. To study clinical efficacy of alflutop (A) in lumbar osteochondrosis (LO) with chronic back pain syndrome.

Material and Methods. 32 pts with LO were included. 14 from them (group 1) during a year received 2 courses of A intramuscular injections (1 ml/day, 30 ml total) and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) if necessary. 18 pts (group 2) received NSAIDs only. Clinical examination of pts was performed at the start of the study, before and after each A course and in 3 months after the last course.

Results. Pain in the spine at rest and forward bending significantly decreased in group 1 pts (p<0,05) after each A course. Full pain disappearance after the first A course was achieved in 7,1% and after the second course - in 35,7% of group 1 pts and was not shown in control group. Significant stepped decrease of Thomayer's test value (p<0,001) was also shown in group 1: 3,6 times decrease in comparison with baseline was achieved in 3 months after completion of treatment with A. During treatment period these pts showed 2-2,5 times increase of static and dynamic spine load (according to Vadel chronic inability index). 42,9% of group 1 pts stopped NSAIDs after A treatment completion. Only 5,6% of control group pts stopped NSAIDs during follow up. A tolerability was good. It can be combined with any other medications the pts received due to comorbid diseases.

Key words: alflutop, lumbar osteochondrosis, chronic low back pain