

АЛФЛУТОП В ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРОЗА

Г.В.Лукина, Я.А.Сигидин, Н.В.Чичасова, Г.Р.Имаметдинова, Т.Б.Лобжанидзе, О.В.Пушкова,
М.В.Северина, Э.С.Мач, Д.В.Решетняк
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Изучить эффективность и переносимость алфлутопа у больных ОА при различных схемах его введения.

Материал и методы. В исследование были включены 45 больных (40 жен., 5 муж.) с гонартрозом, коксартрозом или узелковой формой ОА. Средний возраст пациентов $60,3 \pm 10,0$ лет, средняя длительность заболевания $8,0 \pm 6,0$ лет, последнего обострения $-5,6 \pm 5,4$ мес. Преобладали больные со 2-ой (27 чел) и 3-ей (15 чел) рентгенологическими стадиями ОА и II степенью ФН (30 чел). Пациенты были разделены на 3 сходные по всем параметрам группы по 15 чел. Больные 1-ой группы получали алфлутоп в/м по 1 мг/сут в течение 3 нед., 2-ой – в/суставно (в/с) по 2 мл 2 раза в нед. (всего 6 инъекций за 3 нед), с последующим в/м введением препарата в течение 20 дней. В 3-ей группе алфлутоп вводился параллельно в/с (6 инъекций) и в/м (20 инъекций). За 12 мес испытания каждый больной получил 2 соответствующих курса алфлутопа.

Результаты. Исследование закончил 41 больной. Препарат достоверно снижал выраженность боли в суставах в покое и при движении, измеряемой по ВАШ и индексу WOMAC, во всех группах, а также положительно влиял на функциональную активность пациентов (по индексу WOMAC). По оценке врача положительный эффект после окончания 2-го курса был отмечен у 78% больных 1-ой группы, у 92% – 2-ой и у 86% – 3-ей.

При динамическом УЗИ коленных суставов у больных 2-ой и 3-ей групп выявлено достоверное уменьшение толщины синовиальной оболочки (как показателя редукции вторичного синовита) и увеличение толщины медиального и латерального отделов внутрисуставного гиалинового хряща. Рентгенологического прогрессирования ОА за год исследования отмечено не было. Переносимость препарата была достаточно хорошей: алфлутоп был отменен лишь у 3 больных из-за побочных реакций (дерматит на месте в/м введений и значительное усиление боли после в/с введения). У 3-х других подобный эффект был невыраженным и не привел к прекращению лечения.

Заключение. Алфлутоп при в/м и в/с применении оказывает обезболивающее, противовоспалительное и возможное хондропротективное действие у больных ОА.

Ключевые слова: алфлутоп, остеоартроз

Введение

Остеоартроз (ОА) – самое частое заболевание суставов [1], его распространенность в общей популяции составляет более 8%. Он является одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности и инвалидности. Лечение ОА остается сложной проблемой. Используемые к настоящему времени методы лечения ОА не могут считаться вполне удовлетворительными. Поэтому постоянно продолжается поиск новых лекарственных препаратов, которые могли бы не только уменьшить болевой синдром, но и замедлить прогрессирование суставной деструкции, тем самым предотвратив или отсрочив нарушение функции суставов и развитие инвалидности. Одним из таких препаратов является алфлутоп, относительно недавно появившийся на отечественном фармацевтическом рынке.

Алфлутоп (фирма Biotechnos, Румыния) представляет собой биотехнологический препарат. Его основой является стерильный экстракт морских организмов, состоящий из аминокислот, пептидов, глюкозидов и микроэлементов – ионов натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка. Согласно экспериментальным данным он обладает уникальным свойством одновременно стимулировать синтез гиалуроновой кислоты и тормозить активность гиалуронидазы. Такое сочетание позволило предположить, что алфлутоп может оказать патогенетическое лечебное действие при ОА. Основой для подобного предположения и тем самым для клинического применения алфлутопа послужили известные данные о важнейшей роли гиалуроновой кислоты в поддержании нормальной структуры и функции суставного

хряща [2]. Гиалуроновая кислота служит осью для агрегатов протеогликанов, которые наряду с коллагеном являются главными компонентами основного вещества хряща. В высоких концентрациях она усиливает синтез протеогликанов и тормозит активность металлопротеиназ (в частности, коллагеназы), разрушающих хрящ. В синовиальной жидкости гиалуроновая кислота выполняет роль смазки, т.е. уменьшает трение между соприкасающимися структурами сустава. Весьма вероятно также, что при достаточно высокой концентрации в суставной полости она способна уменьшить проявления вторичного синовита за счет адсорбции на своих крупных молекулах ряда медиаторов воспаления, включая цитокины. Способность алфлутопа одновременно увеличивать синтез гиалуроновой кислоты и уменьшать ее деградацию позволяет рассматривать его как весьма перспективный препарат для лечения ОА, поскольку при этом заболевании продукция гиалуроновой кислоты и протеогликанов фибробластами суставных тканей снижена. Первые клинические испытания подтвердили эффективность алфлутопа [2-5].

Материал и методы

Для максимально объективной оценки терапевтического потенциала и переносимости алфлутопа при различных способах его назначения в Институте ревматологии РАМН было проведено расширенное исследование препарата в течение 12 мес. За этот период больные получали 2 курса алфлутопа с 4-мес. перерывом. Использовались 3 схемы применения алфлутопа:

1. Внутримышечное (в/м) введение по 1 мл в день в течение 3 нед.

2. Внутрисуставное (в/с) введение в полость коленного сустава по 2 мл 2 раза в нед. (с интервалом в 3-4 дня) в те-

чение 3 нед. (на курс 6 в/с инъекций). После завершения в/с инъекций проводилось в/м введение алфлутопа в течение 20 дней. Эта схема далее сокращенно обозначается как в/с + в/м.

3. В/с введение по 2 мл 2 раза в неделю в течение 3 нед. (на курс 6 в/с инъекций) с параллельным в/м введением алфлутопа (кроме дней в/с введения), всего 20 инъекций. Эта схема далее обозначается как комбинированное введение (назначение).

Первая схема лечения алфлутопом применялась у больных с преимущественно узелковой формой ОА и/или коксартрозом, вторая и третья схемы - у пациентов с гонартрозом.

В качестве основных критериев лечебного эффекта избраны выраженность боли в покое и при движениях по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и индекс WOMAC (оценивавшиеся до начала каждого курса и после его окончания), показатели ультразвукового исследования (УЗИ) суставов (толщина синовиальной оболочки и гиалянового хряща коленных суставов перед назначением алфлутопа и после окончания второго курса) и результаты рентгенологического исследования суставов (перед первым назначением алфлутопа и через 12 мес. после него).

В исследование были включены 45 больных с достоверным диагнозом ОА. Средний возраст больных - $60,3 \pm 10,0$ лет, среди них жен. - 40, муж. - 5. Средняя длительность заболевания составляла $8,0 \pm 6,0$ лет, средняя длительность последнего обострения - $5,6 \pm 5,4$ мес. Первая рентгенологическая стадия ОА установлена у 3 больных, вторая у - 27, третья - 15. Функциональная недостаточность суставов (ФН) 1 степени была у 15, ФН 2 ст. - у 30.

Пациенты были разделены на 3 группы (по 15 чел. в каждой), которые получали алфлутоп соответственно трем приведенным выше схемам его назначения. Больным разрешался прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в той стабильной дозе, на фоне которой произошло назначение алфлутопа. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания и текущего обострения.

Результаты и обсуждение

Исследование закончил 41 больной. Трое больных были в связи с побочными эффектами, один в связи с неэффективностью препарата.

В результате лечения алфлутопом достоверное клиническое улучшение было достигнуто у большинства больных как при в/м, так и при в/с введении препарата на всех этапах исследования. Первые признаки улучшения (прежде всего уменьшение боли при движениях) отмечались обычно в середине курса лечения.

При изучении динамики болевого синдрома под влиянием алфлутопа оказалось, что препарат достоверно уменьшил выраженность боли во всех группах больных. Это относится к общей оценке боли и в покое, и при движении (рис. 1-2), а также к ее оценке по индексу WOMAC.

Аналогичная закономерность была выявлена и при анализе положительного влияния алфлутопа на функциональную активность больных ОА (рис. 3).

Рисунок 1

ДИНАМИКА БОЛИ В ПОКОЕ (ВАШ), мм ПОД ВЛИЯНИЕМ АЛФЛУТОПА

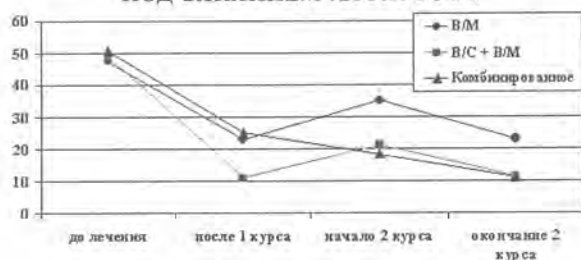


Рисунок 2

ДИНАМИКА БОЛИ ПРИ ДВИЖЕНИИ (ВАШ) НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ АЛФЛУТОПА

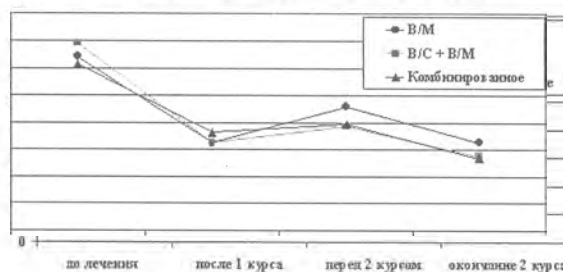


Рисунок 3

ИНДЕКС WOMAC: ОГРАНИЧЕНИЕ ПОДВИЖНОСТИ



Положительный лечебный эффект алфлутопа по оценке врача (значительное улучшение и улучшение) после первого курса наблюдался при в/м и в/с+в/м введениях у 80% пациентов, при комбинированном введении - у 86%. После окончания второго курса лечения при в/м введении положительный эффект отмечен у 78% больных, при комбинированном - у 86%, а при в/с+в/м - у 92%.

Особенно важными оказались данные УЗИ о влиянии алфлутопа на толщину суставного гиалянового хряща и синовиальной оболочки коленных суставов при ОА. Эти показатели достоверно улучшились только при сочетанном в/с и в/м применении алфлутопа (как последовательном, так и одновременном). Таким образом, результаты сочетанного использования алфлутопа объективно продемонстрировали противовоспалительное и вероятное хондропротективное действие этого препарата (в частности, при гонартрозе).

Достоверного прогрессирования рентгенологических признаков поражения суставов через один год после начала лечения алфлутопом не было отмечено.

Переносимость алфлутопа была хорошей. Лишь у одного больного развился дерматит в области в/м инъекций и у двух пациенток наблюдалось усиление болей в суставах, в связи с чем препарат был отменен. Побочные эффекты, не потребовавшие отмены алфлутопа, развились еще у 3 больных и представляли собой небольшое усиление болей в суставах (во время второго курса в/с инъекций).

Суммируя изложенные материалы, можно заключить, что алфлутоп является эффективным и хорошо переносимым препаратом. Он не только уменьшает боль и другие клинические и ультразвукографические проявления вторичного синовита у большинства больных ОА (в частности, происходит достоверное ($p=0,02-0,04$) уменьшение толщины синовиальной оболочки коленного сустава), но, возможно, способен также оказать положительное влияние на структуру суставного хряща. Последнее подтверждается фактом достоверного ($p<0,05$) увеличения толщины гиалянового хряща в медиальных и латеральных отделах коленного сустава после окончания курсов сочетанного в/м и в/с применения этого препарата. Алфлутоп заслуживает дальнейшего изучения и более широкого применения в терапии больных ОА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беневоленская Л.И. Эпидемиология ревматических заболеваний - вчера и сегодня. В кн. Избранные лекции по клинической ревматологии (под ред. В.А.Насоновой и Н.В.Бунчука). Медицина, М., 2001, 14-20.
2. Гроппа Л.Г., Мынзату И., Карасава М. и др. Эффективность алфлутопа у больных деформирующим артрозом. Клинич. ревматол., 1995, 3, 20-22.
3. Коршунов Н.И., Баранова З.Я., Парусова Н.И. и др. Алфлутоп в лечении больных остеоартрозом. Росс. ревматол., 1998, 2, 26-31.
4. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Опыт применения препарата альфлутоп в лечении остеоартроза. Клинич. ревматол., 1996, 4, 40-43.
5. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Хондропротективный препарат Алфлутоп в лечении остеоартроза. Научно-практ. ревматол., 2001, 2, 51-53.
6. Mankin H.S., Brandt K.D. Biochemistry and metabolism of cartilage in osteoarthritis. In: Osteoarthritis. Diagnosis and Management, ed. by Moskowitz R.W., Hawell D.S., Goldberg V.M. et al. Philadelphia, W.B. Saunders, 1992, 109-154.

Поступила 01.09.04

Abstract

G.V. Lukina, J.A. Sigidin, N.V. Chichasova, G.R. Imameidinova, T.B. Lobzanidse, O.V. Pushkova, M.V. Severinova, E.S. Mach, D.V. Reshetnyak
Alflutop in osteoarthritis therapy

Objective. To study efficacy and safety of different schemes of alflutop (AT) administration in pts with osteoarthritis (OA).

Material and methods 45 pts (40 women and 5 men) with knee or hip OA or nodular form of the disease were included. Mean age was $60,3 \pm 10,0$ years, mean disease duration - $8,0 \pm 6,0$ years, mean duration of the last exacerbation - $5,6 \pm 5,4$ months. Pts with 2 (27 pts) and 3 (15 pts) X-ray OA stage and 2 functional class (30 pts) prevailed. Pts were divided into 3 comparable groups, 15 pts in each. Pts of the group 1 received AT 1 ml/day intramuscularly (im) during 3 weeks, group 2 pts received intra-articular (ia) injections of AT 2 ml twice a week for 3 weeks and then im for 20 days. In group 3 ia (6) and im (20) injections were performed simultaneously. During 12 months of follow up every pt received 2 appropriate courses.

Results. 41 pts completed the study. AT significantly decreased joint pain at rest and at movement measured visual analog scale and WOMAC index in all groups. It also improved functional activity of pts (according to WOMAC index). Improvement according to doctor assessment was achieved after the second course in 78% of pts in group 1, in 92% in group 2 and in 86% in group 3. Sonography of knee joints showed significant decrease of synovial membrane thickness (as a sign of synovitis) as well as increase parts of intra-articular hyaline cartilage thickness in group 2 and 3 pts. There was no radiological progression year of follow up. Tolerability was good. The drug was stopped due to adverse events in only 3 pts (dermatitis at the site of injection-1, increase of joint pain after intra-articular injections-2). In 3 other pts side effects were mild, and treatment was continued.

Conclusion. Combined Im and AT administration provides anti-inflammatory, analgesic and possible chondroprotective effect in OA pts.

Key words: alflutop, osteoarthritis