

МНОГОЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЛФЛУТОПА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Г.В.Лукина, Я.А.Сигидин, Л.Н.Денисов
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Остеоартроз (ОА) – группа первично невоспалительных заболеваний суставов различной этиологии, но со сходными обменными, морфологическими и клиническими признаками и исходами. При данном заболевании в патологический процесс вовлекается весь сустав (прежде всего хрящ, но также субхондральная кость, связки, капсула, синовиальная мембрана и периакулярные мышцы).

По распространенности ОА является одним из самых частых заболеваний суставов [1], его частота в общей популяции составляет более 8%. ОА занимает первое место среди заболеваний опорно-двигательного аппарата у лиц пожилого возраста, являясь более важным фактором ограничения уровня физической активности, чем болезни сердца, гипертония, нарушение зрения и диабет.

Женщины болеют ОА почти в 2 раза чаще, чем мужчины, и его частота заметно возрастает у них после 35, а у мужчин – после 45 лет.

В основе заболевания лежит нарушение гомеостаза суставного хряща. В норме синтез и деградация элементов хряща находятся в сбалансированном состоянии, а при ОА баланс обмена хрящевой ткани смещается в сторону катаболических процессов. В результате происходят дегенерация и деструкция суставного хряща, развивающиеся вследствие несоответствия между нагрузкой на суставную поверхность хряща и его способностью противостоять этой нагрузке.

Изменения суставного хряща могут быть обусловлены как генетическими, так и разнообразными средовыми факторами, то есть характеризуются мультифакториальностью [2].

На ранних стадиях ОА происходит активация хондроцитов, которые усиливают не только синтез коллагена и протеогликанов, но также вырабатывают ряд цитокинов (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли) и ферментов (металлопротеиназа, индуцируемой синтетазы оксида азота, циклооксигеназы), способствующих деградации хряща. В последующем синтетическая функция хондроцитов снижается, что обуславливает ослабление структуры хряща. Продукты деградации хряща вызывают вторичный синовит. Прогрессирующие изменения хряща и реактивные костные изменения приводят к нарушениям биомеханики суставов с соответствующей патологией связок, сухожилий и мышц. Это обуславливает значительные нарушения функции суставов.

Морфологически изменения в суставном хряще представлены вначале его помутнением, сухостью, шероховатостью, потерей эластичности и упругости. Затем происходит его разволокнение, растрескивание, изъязвление с обнажением подлежащей кости и попаданием в суставную полость хрящевых фрагментов. В результате увеличивается коэффициент трения между суставными поверхностями, хрящ теряет свои свойства амортизатора, уменьшающего давление на подлежащую кость, формируется зона субхондрального остеосклероза.

Лечение ОА является сложной и до сих пор не решенной задачей. Постоянно ведется поиск новых лекарственных препаратов, которые могли бы не только уменьшить болевой синдром, но и замедлить прогрессирование суставной деструкции, тем самым отсрочив наступление инвалидности. Одним из таких препаратов является алфлутоп.

Алфлутоп представляет собой биотехнологический препарат (фирма Biotechnos, Румыния). Его основой является стерильный

экстракт четырех видов морских организмов, прошедший очистку и стандартизацию. 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 Да, свободные аминокислоты и микроэлементы – натрий, калий, кальций, магний, железо, медь и цинк.

Согласно экспериментальным данным установлено, что препарат 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 давно установленные данные о важнейшей роли гиалуроновой кислоты в поддержании нормальной структуры и функции суставного хряща. 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 позволила рассматривать его как весьма перспективный препарат для лечения ОА, поскольку при данном заболевании продукция гиалуроновой кислоты и протеогликанов фибробластами сустава снижена.

Алфлутоп широко применяется в современной медицинской практике, и его положительный лечебный эффект подтвержден многими медицинскими учреждениями. В настоящей статье мы предполагаем коротко рассмотреть целенаправленные клинические исследования по оценке эффективности и переносимости алфлутопа, в которых суммарно приняло участие около 500 пациентов с ОА.

Первое исследование по изучению эффективности и переносимости алфлутопа было опубликовано в 1995 г. Л.Г.Гроппа и соавт. [3]. В нем приняли участие 150 пациентов с достоверным диагнозом ОА, которые были рандомизированно разделены на 5 групп. 4 группы получали алфлутоп по различным схемам введения (1-я – внутримышечное (в/м) введение, 2-я – внутрисуставное (в/с), 3-я – в/с на фоне в/м, 4-я – сначала в/с введение, а затем в/м). 5-я группа была контрольной (в качестве контрольного лекарства применялись Фибс или Алоэ). Алфлутоп назначался по 2 курса в течение года. Длительность наблюдения за больными составила 2 года. В результате проведенного лечения алфлутопом отмечена положительная динамика как клинических (уменьшение болей в суставах и проявлений вторичного синовита), так и лабораторных данных. Среди пациентов, получавших алфлутоп, при индивидуальной оценке эффективности у 60% выявлено значительное улучшение, у 35% – удовлетворительный результат и только у 5% – незначительное улучшение. Отсутствие эффекта и явное ухудшение не были отмечены ни у одного пациента, что особенно демонстративно по сравнению с

контрольной группой, где эффект отсутствовал в 40% случаев, а в 30% наблюдалось ухудшение.

Достоверно по сравнению с контролем уменьшились показатели коэффициента поглощения радиоактивного изотопа (^{99}Tc -фосфона) в коленных суставах на 25-70%, тогда как в контрольной группе через 12 мес. наблюдения он увеличился на 20%.

Среди пациентов, получавших алфлутоп, значительно замедлялись темпы сужения суставных щелей коленных суставов, что указывало на торможение хрящевой деструкции. Это наблюдение давало достаточные основания для отнесения алфлутопа к группе хондропротективных препаратов.

Учитывая доказанный антигидролизный эффект алфлутопа, особый интерес представляло исследование уровня гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости у обследованных больных ОА. До лечения почти у всех пациентов ее уровень был сниженным. После проведенного лечения алфлутопом было отмечено увеличение содержания гиалуроновой кислоты на 15% при в/м введении, а в группе больных, получавших сначала в/с с последующим в/м введением, - на 70%. В контрольной группе наблюдалось снижение гиалуроновой кислоты на 8%.

Таким образом, данное исследование продемонстрировало не только яркий положительный терапевтический эффект алфлутопа у больных ОА, но и подтвердило противовоспалительное и хондропротективное действие препарата.

За последние 10 лет в Институте ревматологии РАМН были проведены 2 клинических исследования по изучению алфлутопа у больных с ОА. Первое было выполнено в 1996 г. [4]. В него были включены 32 пациента с достоверным диагнозом ОА и преимущественным поражением коленных суставов. Алфлутоп назначался по двум стандартным схемам: 1-я - в/м введение препарата по 1 мл 1 раз в день в течение 21 дня; 2-я - в/с введение препарата по 2 мл 2 раза в неделю (5-6 раз), затем в/м введение алфлутопа по 1 мл 1 раз в день в течение 21 дня. Суммарное клиническое улучшение после 1 курса терапии алфлутопом было достигнуто у 90% пациентов как при в/м, так и при в/с введении препарата. Первые признаки улучшения (прежде всего уменьшение боли при движениях) отмечались обычно к середине курса лечения. В/с введение алфлутопа по сравнению с в/м оказалось более эффективным - в частности, припухлость суставов и боли при ходьбе по лестнице уменьшались более выражено. После достижения клинического улучшения вследствие в/с введения препарата его последующее в/м назначение не вызвало дальнейшего нарастания лечебного эффекта. В связи с этим авторы пришли к выводу, что первый курс лечения ОА алфлутопом нецелесообразно продлевать более 3 недель. Переносимость алфлутопа была хорошей. В процессе его назначения ни у одного больного не было зарегистрировано отклонений от нормы в показателях гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови, уровня сахара, билирубина, креатинина и трансаминаз. У 2 больных развился дерматит (после 3-й и 7-й в/м инъекций) и у одной пациентки наблюдалось усиление болей в суставах после в/с введения, в связи с чем препарат был отменен. У одного пациента в период лечения отмечались легкие боли в многокочевых мышцах и следовая протеинурия, которые прошли самостоятельно и не потребовали отмены алфлутопа.

Чтобы максимально объективно оценить терапевтический потенциал и переносимость алфлутопа при различных способах его назначения в Институте ревматологии РАМН было проведено расширенное исследование данного препарата в течение 12 мес. [5]. За этот период больные получали 2 курса алфлутопа с 4-мес. перерывом. В исследование было включено 45 больных ОА (по 15 пациентов в каждой группе), использовались 3 схемы применения алфлутопа:

1. в/м введение по 1 мл в день в течение 3 недель.
2. в/с введение по 2 мл 2 раза в неделю (с интервалом в 3-4 дня) в течение 3 недель (на курс 6 в/с инъекций). После завершения в/с инъекций проводилось трехнедельное в/м введение алфлутопа (последовательное комбинированное назначение препарата).
3. в/с введение по 2 мл 2 раза в неделю в течение 3 недель (на курс 6 в/с инъекций) с параллельным в/м введением алфлутопа (кроме дней в/с введений), всего 20 инъекций (параллельное комбинированное назначение препарата).

Первая схема назначалась больным с преимущественно узелковой формой ОА и/или коксартрозом, вторая и третья схемы - пациентам с гонартрозом.

В качестве основных критериев лечебного эффекта были 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 (перед назначением алфлутопа и после окончания второго курса) и результаты рентгенологического исследования суставов (перед первым назначением алфлутопа и через 12 мес. после него).

Исследование закончил 41 больной. 4 пациента выбыли из исследования: 3 в связи с побочными эффектами, один в связи с неэффективностью.

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. Клиническое улучшение, как и в предыдущем испытании, отмечалось обычно уже в середине курса лечения.

При изучении динамики болевого синдрома под влиянием алфлутопа оказалось, что препарат достоверно уменьшил выраженность боли во всех группах больных. Аналогичная закономерность была выявлена и при анализе влияния алфлутопа на функциональную активность больных ОА - она возросла во всех группах.

Положительный лечебный эффект алфлутопа по оценке врача (значительное улучшение и улучшение) после первого курса наблюдался при в/м и в/с 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 последовательном - у 86%, а при комбинированном параллельном - у 92%. Клиническое улучшение, достигнутое уже после первого курса терапии у большинства пациентов, может быть расценено как проявление относительно быстрого противовоспалительного действия препарата.

Особенно важными оказались результаты влияния алфлутопа на толщину суставного гиалинового хряща и синовиальной оболочки при ОА, регистрируемую при динамическом УЗИ суставов. Эти показатели достоверно улучшились только при сочетании в/с и в/м применении алфлутопа (как последовательном, так и одновременном). Тем самым сочетанное использование препарата объективно подтвердило и хондропротективное, и противовоспалительное действие алфлутопа у больных ОА.

Достоверного прогрессирования рентгенологических признаков поражения суставов после лечения алфлутопом не было отмечено.

Переносимость алфлутопа была хорошей. 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-х больных и включали усиление болей в суставах (во время второго курса в/с инъекций).

Таким образом, проведенные в Институте ревматологии РАМН исследования препарата алфлутоп показали его высокую эффективность и хорошую переносимость при всех схемах назначения, а также подтвердили хондропротективное и противовоспалительное действие препарата [4,5,6].

К аналогичным выводам пришла также М.С.Светлова. Она нашла, что алфлутоп по данным артрозонографии замедляет темпы деструкции суставного хряща, причем отдаленные результаты лечения значительно улучшаются при проведении повторных курсов назначения препарата [7].

Положительное влияние алфлутопа на состояние суставного хряща впервые было объективно показано Н.И.Коршуновым. В.В.Марасаевым и их сотрудниками [8,9,10] с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Для оценки действия алфлутопа они обследовали 49 больных с ОА, которые были разделены на 2 группы. Основная группа (25 пациентов) получала алфлутоп в/с (2 раза в неделю, 6 инъекций), затем ежедневное в/м введение препарата в течение 3 недель. В течение года было проведено два курса лечения. Контрольная группа (24 больных) лечилась только НПВП. При визуальной оценке МРТ независи-

мым экспертом в группе больных, получавших алфлутоп, улучшение отмечалось у 10 (40%), ухудшение - у 3 (12%), без изменения - у 12 больных (48%). В контрольной группе улучшение было зарегистрировано только у 4 больных (17%), ухудшение - у 7 (29%), без изменений - у 13 больных (54%).

Через год после начала наблюдения только в основной группе обнаруживалось достоверное увеличение толщины суставного хряща на передней и задней поверхностях бедренной головки; наблюдалась также тенденция к утолщению феморопателлярного хряща. В контрольной группе толщина хряща на изменялись или уменьшались. Весьма интересно, что в процессе лечения алфлутопом увеличивалась также однородность и световая плотность прилегающей к суставу костной ткани. В контрольной группе подобных тенденций не отмечалось.

Авторы полагают, что в начале лечения алфлутопом происходит интенсификация тканевого кровообращения, и именно это повышает показатель однородности костного мозга с последующим восстановлением его нормальной структуры. Они считают, что за счет этих изменений происходит наблюдаемое иногда усиление боли в суставе в начале терапии данным препаратом.

Таким образом, данное исследование объективно указывает на хондропротективное действие алфлутопа. Подобные результаты не описывались ранее ни для одного из антиартрозных препаратов и должны быть признаны очень высокими. Достаточно указать, что до недавнего времени большинство ревматологов сомневалось в самой возможности улучшения структуры суставного хряща у больных ОА.

Новым направлением в применении алфлутопа явилось исследование О. С. Левиной и соавт. [11], в котором эффективность алфлутопа была доказана при хронической вертеброгенной люмбоишалгии в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. В данное исследование были включены 83 пациента с установленным диагнозом корешковой или некорешковой люмбоишалгии вследствие грыж поясничных и/или пояснично-крестцовых дисков, спондилоартропатии или спондилеза, подтвержденных рентгенологически и имеющих хроническое или персистирующее течение с давностью текущего обострения не менее 1 мес. 46 больных получали алфлутоп или плацебо (по 23 чел.) по 1 мл в/м в течение 20 дней; 37 больным алфлутоп вводился паравертебрально 2 раза в неделю в 4 точки (по 1 мл на точку), всего 5 процедур. Оценка состояния больных производилась до начала лечения, через 1 неделю после окончания курса лечения и через 3 мес. после отмены препарата.

Результаты применения алфлутопа по сравнению с плацебо оказались достоверно более высокими. По оценке врача хороший или умеренный эффект после курса лечения отмечен в 61%

случаев при в/м введении и в 69% случаев - при паравертебральном. При назначении плацебо аналогичные показатели оказались достоверно ниже и составили соответственно 40% ($p < 0,01$) и 49% ($p < 0,01$). Лечебный эффект алфлутопа проявлялся уже в течение первых 2 недель после его начала лечения и нарастал в течение первых 3 мес. после его окончания.

По заключению автора препарат способствовал стойкому уменьшению болевого синдрома, увеличению подвижности позвоночника и расширению функциональных возможностей пациентов. Сравнение двух способов введения алфлутопа показало, что при паравертебральном введении алфлутопа лечебный эффект проявлялся несколько быстрее, но через 3 мес. эти различия исчезали. Побочные эффекты при применении алфлутопа (болезненность в месте инъекции, головная боль, головокружение, общее недомогание) возникали не чаще, чем при введении плацебо, что свидетельствует о высокой безопасности препарата.

Клиническая эффективность алфлутопа была показана В.Н. Ходыревым и Л.Г. Голиковой при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника у 32 больных с синдромом хронической боли в спине в открытом контролируемом 12-мес. исследовании [12]. Основная группа получила в течение 12 мес. 2 курса в/м инъекций алфлутопа по 1 мл ежедневно (30 мл на курс); при необходимости назначались также НПВП. В контрольной группе лечение проводилось только НПВП.

Полное исчезновение боли после 1-го курса лечения алфлутопа отметили 7,1%, а после 2-го - 35,7% больных. В контрольной группе подобный результат вообще не регистрировался. Авторы считают, что выявленное снижение болевого синдрома при лечении алфлутопом остеохондроза с синдромом люмбалгии может свидетельствовать о противовоспалительном эффекте препарата. В течение 12 мес. наблюдения существенное изменение претерпел режим приема НПВП. В основной группе полностью отказались от приема НПВП 42,9% больных, в контрольной группе - 5,6%.

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

Суммируя изложенные материалы, можно заключить, что алфлутоп является эффективным и хорошо переносимым препаратом, который не только уменьшает боль и другие клинические и ультрасонографические проявления вторичного синовита у большинства больных ОА, но способен также оказать объективное положительное влияние на структуру суставного хряща. Этот препарат заслуживает дальнейшего изучения и более широкого применения в терапии ОА.

ЛИТЕРАТУРА

- 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.
- Голубев Г., Кригштейн О. Молекулярная патология остеоартроза как основа для создания патогенетически обоснованной структурно-модифицирующей терапии. МЖМП, 2005, 2, 30-37.
- Гроппа Л., Мынзату И., Карасава М. и др. Эффективность алфлутопа у больных деформирующим остеоартрозом. Клинич. ревматол., 1995, 3, 20-22.
- Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Опыт применения препарата алфлутоп в лечении остеоартроза. Клинич. ревматол., 1996, 4, 40-43.
- Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Хондропротективный препарат алфлутоп в лечении остеоартроза. Научно-практич. ревматол., 2001, 2, 51-53.
- Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Чичасова Н.В., и др. Алфлутоп в терапии остеоартроза. Научно-практич. ревматол., 2004, 3, 52-54.
- Светлова М.С. Применение препаратов алфлутоп и глюкозамина гидрохлорид в лечении больных остеоартрозом. Автореферат дисс. к.мн. Ярославль, 2003, 25 с.
- Коршунов Н.И., Баранова Э.Я., Парусова Н.И., и др. Алфлутоп в лечении больных остеоартрозом. Росс. ревматол., 1998, 2, 26-31.
- Коршунов Н.И., Марасаев В.В., Баранова Э.Я. и др. Роль воспаления и оценка хондропротективного действия Алфлутопа у больных остеоартрозом по данным магнитно-резонансной томографии коленного сустава. РМЖ, 2003, 11, 2, 13-20.
- Луцкова Л.Н. Оценка роли воспаления в прогрессировании структурных изменений сустава у больных с гонартрозом. Автореферат дисс. к.мн. Ярославль, 2004, 23 с.
- Левин О.С., Олюнин Д.Ю., Голубева Л.В. Эффективность алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Научно-практич. ревматол., 2004, 4, 80-84.
- Ходырев В.Н., Голикова Л.Г. Клиническая эффективность алфлутопа при остеоартрозе позвоночника (12-месячное исследование). Научно-практич. ревматол., 2005, 2, 33-36.

Поступила 5.10.05