

# Клиническая эффективность отечественного препарата Адгелон при гонартрозе

Р.М. Балабанова<sup>1</sup>, И.Б. Виноградова<sup>2</sup>, О.Н. Иванова<sup>3</sup>, А.К. Каптаева<sup>1</sup>, Р.С. Сайковский<sup>4</sup>,  
В.Н. Сороцкая<sup>5</sup>, Н.М. Терещенко<sup>8</sup>, Н.В. Чичасова<sup>6</sup>, С.С. Якушин<sup>7</sup>

<sup>1</sup>НИИР РАМН; <sup>6</sup>Кафедра ревматологии ММА им. И.М.Сеченова; <sup>5</sup>Тульская областная больница;  
<sup>2</sup>Ульяновская областная больница; <sup>3</sup>Воронежский областной ревматологический центр; <sup>4</sup>Клиническая  
больница 83, Москва; <sup>7</sup>Рязанский Государственный медицинский университет им. И.П. Павлова;  
<sup>8</sup>Городская поликлиника №164, Москва

## Резюме

Приведены результаты лечения 76 больных гонартрозом отечественным препаратом Адгелон, представляющим собой гликопротеин, обладающий биологической активностью в сверхмалых дозах. Динамика индекса WOMAC, функционального индекса Лекена и данных опросника качества жизни SF-36 свидетельствуют о наличии анальгетического эффекта и улучшении качества жизни пациентов после курса 6 внутрисуставных инъекций Адгелона в течение 3 недель. Последующие 2 месяца наблюдения показали наличие последующего эффекта препарата.

**Ключевые слова:** гонартроз, Адгелон

Распространенность остеоартроза (ОА) в популяции достаточно широка, однако обращаются пациенты к врачу лишь при развитии клинических симптомов болезни – боли, скованности, ограничении функции суставов. Клинические проявления ОА обусловлены изменениями, происходящими в хрящевой ткани, субхондральной кости, периапартулярных тканях, что подтверждается инструментальным обследованием пациентов – сонографией, рентгенографией.

Ранняя стадия ОА, как правило, бессимптомна, но при современных методах исследования (МРТ) выявляются воспаление и отечность периапартулярных тканей и костных структур, формирующих сустав.

Последние данные, касающиеся патогенеза ОА, свидетельствуют об участии в процессах дегградации хряща и субхондральной кости матричных металлопротеиназ, оксида азота, провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ-1), фактора некроза опухоли (ФНО) $\alpha$  и других. Из чего следует, что лечение ОА должно включать не только анальгетические и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), но и препараты, подавляющие синтез и активность цитокинов, и структурно модифицирующие средства на основе хондроитин– и/или глюкозамина сульфата [1,2,3,4]. Учитывая нарушение конгруэнтности суставов, особенно коленных, широко используются также препараты для внутрисуставного введения, которые выполняют люмбрикативное действие [5].

Поиск препаратов, обладающих патогенетическим действием, продолжается. Одним из новых лекарственных средств, позиционирующихся для лечения ОА, является Адгелон, разработанный ЗАО ПП «Эндо-фарм-А» [6].

Группой сотрудников НИИ биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН и Лабораторией физиологически активных соединений Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН из сыворотки крупного рогатого скота был выделен и очищен биополимер, усиливающий адгезию клеток различных тканей, названный Адгелоном [7]. Этот сывороточный гликопротеин имеет молекулярную массу 12,5 kDa, рН 4.6, обладает биологической активностью в сверхмалых дозах, не подвержен действию протеолитических ферментов.

Эффекты сверхмалых концентраций ( $10^{-13}$ – $10^{-17}$  М и ниже) основаны на принципиально новых закономерностях взаимодействия клеток со сверхмалыми дозами (СМД) биологически активных веществ [8]. Природа этого феномена связана с воздействием на критические мишени – клеточные и субклеточные мембраны, а также с особенностями кинетики реакций, в которых важную роль играют слабые взаимодействия. При концентрации  $10^{-15}$  М и ниже перестает работать закон действующих масс Вант-Гоффа и в определенной степени теряется смысл понятия «концентрация».

Для таких воздействий характерна нелинейная, т.н. полимодальная зависимость «доза–эффект». Как правило, максимумы активности наблюдаются в определенных интервалах доз и разделены своего рода «мертвой зоной», где система практически нечувствительна к воздействиям. С уменьшением

концентрации вещества меняются свойства, в частности, сохраняется активность лекарственных препаратов, но при этом исчезают побочные эффекты.

Изучение природы и механизмов действия СМД биологически активных веществ вносит существенный вклад в нетрадиционное использование применяемых лекарственных веществ, открытие новых направлений их создания. Одно из важных преимуществ применения подобных лекарственных средств – уменьшение или сведение к нулю побочных эффектов лекарств.

В настоящее время получены патенты на применение лекарственных препаратов в СМД не только в России, но и в других странах, в частности, в США. Уже на сегодняшней стадии изучения эффектов сверхмалых доз биологически активных веществ можно говорить о перспективности внедрения в практику в ближайшем будущем результатов этих исследований. Таким образом, Адгелон является инновационным препаратом с уникальным механизмом действия, при этом лишенным побочных эффектов.

В доклинических исследованиях на перевиваемой линии фибробластов китайского хомячка было показано, что добавление Адгелона увеличивало число клеток на 40-80% через 24 часа и на 130% – через 48 часов. Показано ранозаживляющее действие препарата у крыс с асептическими ранами. В ЦНИИТО им. Н.Н. Приорова на модели механического повреждения хряща коленного сустава кролика изучали влияние Адгелона на регенерацию суставного хряща в сравнении с неотоном [9]. Исследование морфологического материала показало, что после 7 внутрисуставных инъекций восстанавливается субхондральная пластина, а поверхность прилегающей к хрящу кости имеет ровный неповрежденный вид.

Клинические испытания Адгелона на 60 больных с гонартрозом подтвердили выраженный анальгетический эффект препарата, сопровождающийся улучшением функции сустава [9].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности Адгелона и влияния на качество жизни у больных с гонартрозом не только сразу после курса лечения, но и его последствие.

### **Материал и методы**

В настоящей статье суммированы результаты лечения 76 пациентов из 7 ревматологических центров страны. В исследование вошли лица преимущественно женского пола (n=62) в возрасте от 37 до 78 лет (ср. возраст 58,3±9,6), удовлетворяющих диагностическим критериям ОА коленных суставов АСР, имеющих в основном II (48) и III (26) рентгенологические стадии по Kellgren-Lawrence и с выраженным болевым синдромом (более 40 мм по ВАШ).

Средняя длительность гонартроза составила 7,5±4,5 лет. Среди сопутствующих заболеваний,

имевшихся у 57 пациентов, наиболее часто встречались артериальная гипертензия (37%), значительно реже – ишемическая болезнь сердца (6,8%), язвенная болезнь желудка вне обострения (4,1%), другие заболевания желудочно-кишечного тракта (17,8%), хроническая обструктивная болезнь легких (2,7%), сахарный диабет (4,1%), заболевание щитовидной железы (4,1%), пиелонефрит (1,4%). Из-за выраженности болевого синдрома пациенты принимали НПВП: нимесулид (34), диклофенак (13), мелоксикам (10), кетопрофен (5), единичные пациенты принимали ибупрофен, пироксикам, аэртал, целекоксиб.

Не включались в исследование больные с вторичным ОА и получавшие хондропротективные препараты в предшествующие 3 месяца, как и в период исследования. В исследование вошли пациенты при наличии подписанного информированного согласия.

Схема лечения: Адгелон вводился внутрисуставно по 2 мл (одна ампула) дважды в неделю, на курс – 6 ампул, общая продолжительность лечения 3 недели. Для оценки последствия препарата пациенты наблюдались еще 2 месяца.

Эффективность терапии оценивали по общепринятым критериям оценки препаратов для лечения ОА: индексы WOMAC, Лекена, опросник качества жизни SF-36 v2, потребности в НПВП, общей эффективности лечения по оценке врача и больного. Все показатели вносились в индивидуальную карту пациента до начала терапии, через 4 и 12 недели. Безопасность и переносимость Адгелона оценивались врачом при каждом визите на основе субъективных ощущений пациентов и их осмотра.

Статистическая обработка материала проведена с использованием методик, применяемых в медицинской статистике (Горячев Д.В.).

### **Результаты**

Основным критерием оценки эффективности терапии Адгелоном был функциональный индекс WOMAC, претерпевший достоверное снижение после курса терапии с сохранением эффекта в течение последующих 2-х месяцев наблюдения. Позитивная динамика имела место как в отношении суммарного показателя, так и его составляющих – выраженности боли в баллах, оценки боли по мнению больного (рис.1). Показатель скованности, входящий в индекс WOMAC, также уменьшился после курса лечения Адгелоном с 97,1±50,6 до 65,2±50,6 мин (табл.1)

Функциональный индекс Лекена, отражающий в основном состояние коленных суставов, снизился с 12,7±3,6 до 10,5±3,3 (p<0,0001) к концу курса лечения, а к 12 неделе достиг 9,3±3,3 (табл.1, рис.2).

Анальгетический эффект Адгелона способствовал возможности снижения дозы НПВП. Т.к. пациенты принимали различные НПВП, то анализировалась суммарная недельная доза НПВП по усредненному

Таблица 1

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНДЕКСА WOMAC И ЛЕКЕНА ПРИ ТЕРАПИИ АДГЕЛОНОМ БОЛЬНЫХ С ГОНАРТРОЗОМ (N=76) MEAN±SD

Индекс WOMAC	Визиты			p 1-3
	до лечения	через 3 недели	через 2 месяца	
боль	247,7±101,2	203,8±109,4	195,1±97,8	0,005
	932,8±355,2	821,4±368,3	760,4±335,8	
функции	97,1±50,6	84,1±48,9	65,2±50,4	0,0007
	1277,6±492,2	1116,0±510,1	1020,8±469,1	
скованность	12,7±3,6	10,5±3,3	9,3±3,3	0,0001

Рисунок 1

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЯ WOMAC (СУММ.) НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АДГЕЛОНОМ

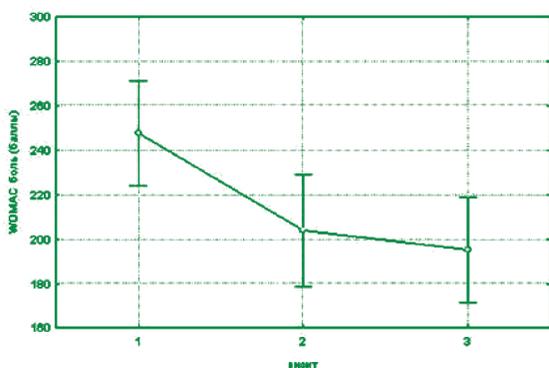
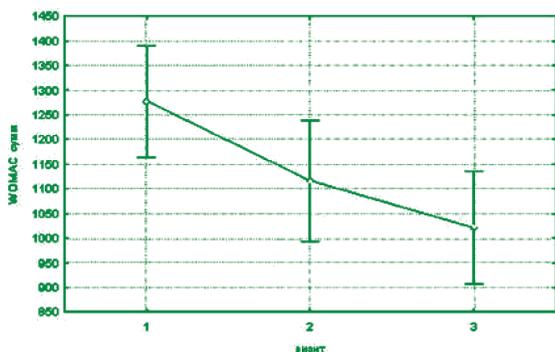


Рисунок 2

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЯ ЛЕКЕНА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АДГЕЛОНОМ

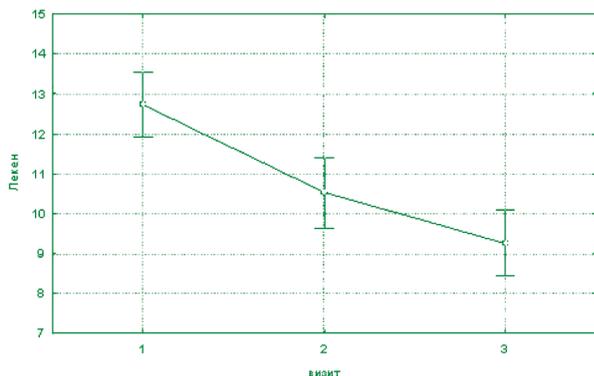


Рисунок 3

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ PCS И MCS ОПРОСНИКА SF-36 БОЛЬНЫХ ГОНАРТРОЗОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АДГЕЛОНОМ

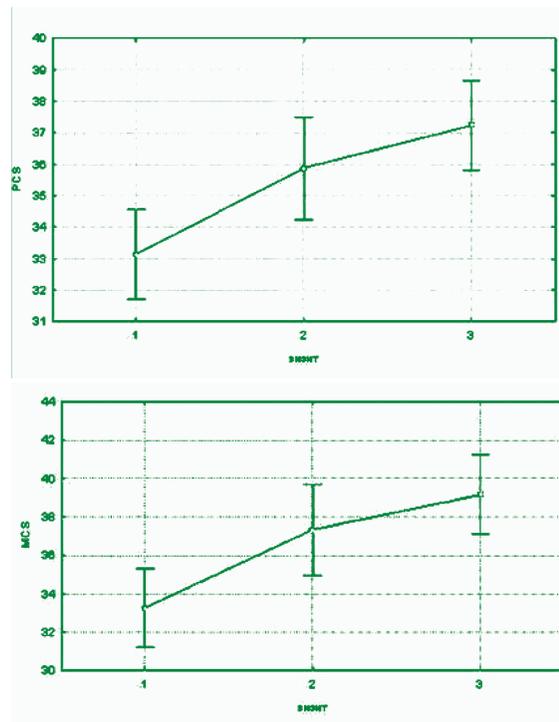
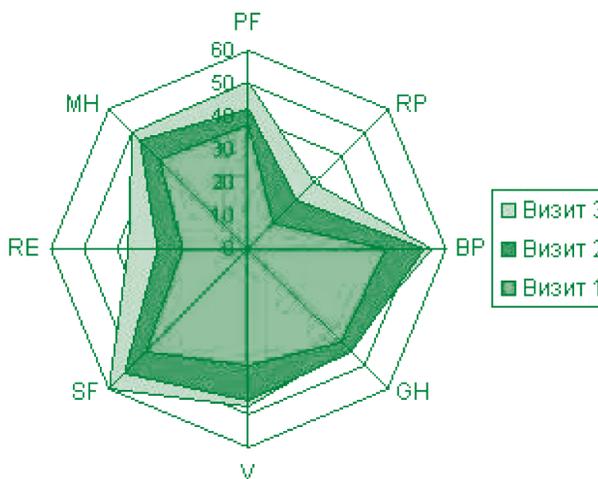


Рисунок 4

ПРОФИЛЬ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ГОНАРТРОЗОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АДГЕЛОНОМ



Примечание:  
 PF – физическое функционирование  
 RP – ролевое функционирование  
 BP – интенсивность боли  
 GH – общее состояние здоровья  
 V – жизненная активность  
 SF – социальное функционирование  
 RE – ролевое-эмоциональное состояние  
 MH – психическое здоровье

показателю, показавшая его достоверное уменьшение на фоне терапии.

В последнее время эффективность проводимой терапии принято оценивать и по состоянию качества жизни пациентов. Одним из валидированных

в России опросников качества жизни является SF-36, позволяющий оценить физическое состояние пациентов, способность выполнения обычных физических нагрузок, влияния боли на способность заниматься повседневной деятельностью, а также жизненную и социальную активность пациента и его психическое состояние (депрессию, тревогу и др.). Наблюдение за больными, прошедшими курс лечения Адгелон, показало улучшение двух конечных значений опросника, ментального (MCS) и физического (PCS) индексов (рис.3). Как видно на диаграмме (рис.4), отражающей полный профиль качества жизни, улучшение получено по всем параметрам к концу наблюдения по сравнению с исходными данными.

Оценка эффективности терапии, по мнению самого пациента и лечащего врача, была близкой и свидетельствовала о выраженном действии

Адгелона на болевой синдром и функцию суставов. Не ответили на лечение лишь 2 пациента (2,7%), у 56,1% отмечен хороший эффект и у 41,1% – удовлетворительный.

В исследовании не зарегистрировано ни одного нежелательного эффекта, переносимость Адгелона была хорошей.

### Заключение

Курс внутрисуставной терапии препаратом Адгелон при гонартрозе привел к значительному уменьшению болевого синдрома, улучшению функциональной активности больных, повышению качества их жизни. Препарат хорошо переносится. Необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения механизма действия препарата Адгелон.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И. Остеоартроз. В кн. Ревматология. Национальное руководство. 2008, 573-88.
2. Алексеева Л.И., Архангельская Г.С., Давыдова А.Ф. и соавт. Отдаленные результаты применения Структума. Тер.архив, 2003, 75, 82-6.
3. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Беневоленская Л.И. и соавт. Перспективы комбинированной хондропротективной терапии остеоартроза. Результаты открытого рандомизированного исследования препарата Артра. Научно-практич. ревматол., 2004, 4, 77-9.
4. Leeb V.F., Rintelen B. A systematic meta-analysis of clinical trials with diacerein in osteoarthritis. Osteoarthr. Cartilage, 2005, 13 (suppl.) S 68.
5. Choquette D., Raynauld J.P., Rich E. Basic principles in Osteoarthritis treatment. Osteoarthritis. Clinical and Experimental Aspects. Springer, 1999, 356-70.
6. Справочник Видаль, 2008, Б-201.
7. Адгелон. Сборник материалов ЗАО ПП «Эндофарм-А», 2005.
8. Бурлакова Е.Б., Конрадов А.А., Мальцева Е.Л. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов. Хим.физика, 2003, 2, 21-40.
9. Неверкович А.С. Оценка эффективности применения фармпрепаратов Адгелон и Неотон при механических повреждениях суставного хряща. Автореф. дисс.к.м.н. М., 1998.

Поступила 18.02.09

### Abstract

**R.M. Balabanova, I.B. Vinogradova, O.N. Ivanova, A.K. Kaptaeva, R.S. Saikovsky, V.N. Sorotskaya, N.M. Tereshenko, N.V. Chichasova, S.S. Yakushin**  
**Clinical efficacy of native drug Adgelon in knee osteoarthritis**

Results of treatment of 76 pts with knee osteoarthritis with native drug Adgelon (glycoprotein possessing biological activity at super low doses) are presented. WOMAC index, Lequesne functional index and SF-36 questionnaire show analgesic effect and quality of life improvement after 6 intra-articular adgelon injections during 3 weeks. Subsequent follow up for 2 months revealed aftereffect of the drug.

**Key words:** knee osteoarthritis, Adgelon