

АРТРОФООН (СВЕРХМАЛЫЕ ДОЗЫ АНТИТЕЛ К ФНО- α) ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Б.А.Алиханов, А.Ю.Павленко

Кафедра ревматологии Московского государственного медико-стоматологического университета; кафедра факультетской терапии Государственной классической академии им. Маймонида, Москва

Установлено наличие противовоспалительного и анальгетического действия у артрофоона при остеоартрозе при отсутствии существенных побочных эффектов. Максимальная выраженность противовоспалительного действия отмечалась к концу 3-го месяца приема препарата. Эффект сохранялся от 6 мес до 2 лет при продолжении приема артрофоона.

Ключевые слова: остеоартроз, фактор некроза опухолей, артрофоон, нестероидные противовоспалительные препараты

Остеоартроз (ОА) — хроническое дегенеративно-воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата, характеризующееся поражением всех структур сустава — хряща, субхондральной кости, синовии, связок, суставных сумок, мышц и др., в связи с чем нередко называется остеоартритической болезнью [5,7,8].

В последние годы рядом авторов ОА рассматривается как воспалительное заболевание — остеоартрит, и в его прогрессировании важная роль отводится гиперпродукции провоспалительных цитокинов. При этом показано, что первостепенное значение имеют процессы, опосредуемые ФНО- α и ИЛ-1. Известно, что ФНО- α имеет рецептор на хондроцитах, является активатором воспаления и тканевого повреждения при ОА, стимулирует синтез простагландинов, фактора активации тромбоцитов, супероксидных радикалов, металлопротеиназ, индуцирует синтез других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.). ФНО- α стимулирует пролиферацию фибробластов и ингибирует синтез коллагена и протеогликанов, т.е. обладает деструктивным действием при ОА [5,8,12]. Поэтому представляется логичным использовать в лечении ОА антагонисты ФНО- α .

Артрофоон представляет собой афинноочищенные антитела к ФНО- α человека в сверхмалых дозах (смесь гомеопатических разведений С12, С30 и С200). Показано, что препарат снижает уровень ФНО- α в биологических средах организма,

регулирует баланс про- и противовоспалительных цитокинов, обладает противовоспалительной и анальгетической активностью и уникальной безопасностью [2-4,6,9-11]. Подтверждена его эффективность при ряде воспалительных и дегенеративно-воспалительных заболеваний: ревматоидном и псориатическом артритах, ОА, хроническом гепатите [1-4,9-11].

Однако отсутствуют сведения о длительном курсовом (до 2 лет) применении артрофоона при ОА, его эффективности, переносимости и безопасности.

Нами проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование препарата артрофоон у больных ОА. Целью работы являлась оценка клинической эффективности и переносимости различных доз артрофоона у больных ОА при длительном (от 6 мес до 2 лет) непрерывном применении.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 70 женщин в возрасте 64.1 ± 1.9 года, имеющих признаки достоверного ОА (гонартроза II-III стадии) с длительностью заболевания 6.50 ± 1.27 лет, из них 11 человек имели I, 41 — II и 18 — III функциональный класс. Вторую рентгенологическую стадию ОА имели 51 человек, третью — 19. Диагноз ОА устанавливали на основании общепринятых критериев [7,8]. Необходимым условием включения

пациенток в исследование явилось наличие клинических признаков реактивного синовита и выраженность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) более 40 мм.

Пациентки 1-й группы ($n=20$) получали артрофоон в дозе 8 табл/сут сублингвально (по 2 таблетки 4 раза в день) в течение 6 мес, 2-й группы ($n=10$) — сочетанную терапию (артрофоон в дозе 8 табл/сут+нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). Третью группу составили пациентки ($n=10$), получавшие монотерапию НПВП (диклофенак, вольтарен, нимесил, мовалис). Лечебная доза НПВП была эквивалентна 100 мг диклофенака. У пациенток 4-й группы ($n=10$) доза артрофоона составляла 8 табл/сут в течение 3 мес с переходом на 4 табл/сут в последующие 3 мес. В 5-й группе пациенток ($n=10$) артрофоон назначали на срок 3 мес (в дозе 8 табл/сут) с последующей полной отменой препарата. В дальнейшем в случае ухудшения состояния прием препарата возобновляли в прежней дозе. Пациентки 6-й группы ($n=10$) получали артрофоон по 4 табл/сут в течение 6 мес. Из пациенток была сформирована отдельная группа из 53 больных ОА, которые после 6-месячного успешного лечения артрофооном продолжали его прием в монотерапии в поддерживающей дозе 2-4 табл/сут. Артрофоон больные принимали постоянно или с небольшими перерывами на протяжении 2 лет. В эту группу вошли пациентки из 1, 2, 4, 5 и 6-й групп.

Пациентки всех групп были сопоставимы по возрасту, давности и форме заболевания. Эффективность лечения оценивали по показателям суставного синдрома (интенсивность боли в баллах и по ВАШ, пальпаторная боль (в баллах), продолжительность утренней скованности (в мин), окружность коленных суставов (в см), тесты Лекене, Ликерта, время прохождения 20 м) и лабораторно-клиническим данным. Наличие синовита коленных суставов верифицировали также по данным УЗИ суставов. Анализировали динамику в состоянии больных через 10-14 сут, 1, 3 и 6 мес, 2 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На 2-5-е сутки лечения артрофооном у отдельных больных отмечено некоторое обострение суставного процесса с усилением болевого синдрома. Умеренное обострение болевого синдрома проявлялось в основном при дозе артрофоона 8 табл/сут. Усиление болей в суставах у этих больных происходило, даже несмотря на одновременный прием НПВП (2-я группа). В последующие

дни боли и скованность постепенно уменьшались, как правило, эффект обострения исчезал на 10-14-е сутки лечения артрофооном. Уменьшение выраженности болей становилось очевидным на 20-30-е сутки и достигало достоверных значений на 30-е сутки лечения артрофооном. Максимальное клиническое улучшение достигалось к 3-му месяцу лечения (рис. 1, таблица). У пациенток снижалась выраженность боли по ВАШ ($p<0.01$), улучшались показатели интенсивности боли в баллах ($p<0.01$), пальпаторной боли ($p<0.01$), а также индекса Лекене ($p<0.01$), что характеризует улучшение функции суставного аппарата. У большинства пациенток к 3-му месяцу лечения прекратились боли в покое, существенно уменьшились боли при движении ($p<0.05$). При этом отмечено уменьшение окружности коленных суставов, что свидетельствовало об уменьшении выраженности синовита и периартикулярных воспалительных изменений и характеризовало наличие у препарата противовоспалительного действия. УЗИ суставов, проведенное в динамике, также подтвердило исчезновение или уменьшение экссудативных изменений. Лечение артрофооном (8 табл/сут) привело к уменьшению времени прохождения больными расстояния 20 м ($p<0.05$). К концу 3-го месяца лечения имелась тенденция к снижению СОЭ (таблица).

В 3-й группе тенденция к клиническому улучшению наметилась раньше (начиная уже с 10-14-х суток от начала терапии), однако к концу 3-го месяца лечения клинические показатели не достигли таковых в 1-й группе (рис. 1).

Суммарный эффект лечения к 3-му месяцу наблюдения был наивысшим в 1-й и 2-й группах

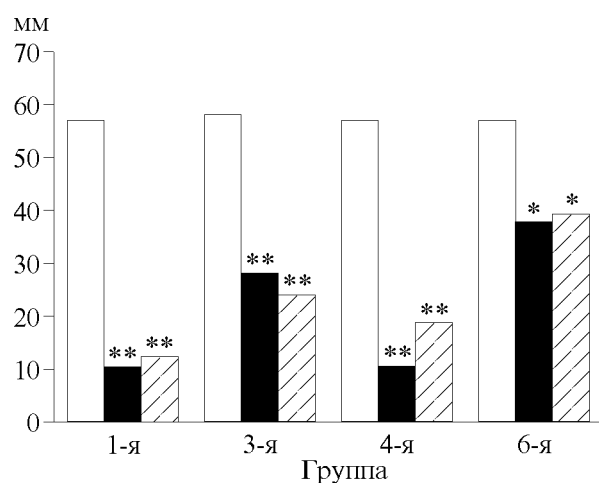


Рис. 1. Боль по ВАШ в динамике лечения ОА артрофооном и НПВП.

* $p<0.05$, ** $p<0.01$ по сравнению с исходными данными. Светлые столбики — до лечения, темные — через 3 мес, заштрихованные — через 6 мес.

Изменение клинических и лабораторных показателей у больных ОА в динамике лечения артрофооном в дозе 8 табл/сут ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	Через 3 мес лечения	Через 6 мес лечения
Боль в покое, баллы	2.68±0.24	0.3±0.1**	0.40±0.12**
Боль при движении, баллы	2.74±0.21	0.88±0.08*	0.97±0.10*
Пальпаторная боль, баллы	2.71±0.31	0.23±0.12**	0.27±0.18**
Утренняя скованность, мин	21.4±3.1	5.80±2.73*	6.40±2.91*
Лейкоциты	6.5±1.1	6.30±0.91	6.36±0.88
Гемоглобин, г/л	128.0±4.2	126.0±5.4	126.0±6.1
СОЭ, мм/ч	15.2±3.4	8.4±1.7	8.8±1.9
АлАТ	28.1±4.1	30.1±4.2	27.6±4.6
АсАТ	24.7±2.7	27.6±3.8	28.1±3.4
Мочевина, ммоль/л	5.1±1.4	6.3±0.9	6.50±0.84

Примечание. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ по сравнению с исходными показателями.

и сохранялся до 6 мес при продолжении терапии артрофооном в прежней дозе (рис. 1, таблица).

У пациенток 4-й группы позитивный результат лечения поддерживался (рис. 1). Менее выраженные результаты (на 3-6-м месяце лечения) отмечены при монотерапии НПВП (рис. 1). Полная отмена артрофоона после 3-месячного курса лечения приводила к обострению суставного процесса в срок 1-3 мес.

В 6-й группе эффективность терапии была ниже, чем при терапии НПВП (рис. 1).

Продолжение постоянного или с небольшими перерывами поддерживающего приема артрофоона в монотерапии (2-4 табл/сут) после 6-месячного курса эффективного лечения (у 51 человека) способствовало поддержанию достигнутого положительного результата терапии на протяжении

2 лет наблюдения ($p < 0.01$ по сравнению с показателями до начала лечения; рис. 2). В течение этого периода отсутствовали выраженные обострения заболевания, что предотвращало значительное ухудшение функциональной активности больных (рис. 2, б). Индекс Лекене и окружность коленных суставов за период наблюдения от 6 мес до 2 лет достоверно не изменились. УЗИ суставов, проведенное в динамике лечения, подтвердило отсутствие рецидивов выраженного синовита.

При сочетанной терапии побочные реакции зарегистрированы у 3 пациенток 2-й группы, при монотерапии НПВП — у 4 пациенток при 3-месячном лечении и у 5 — при 6-месячной терапии. Побочные эффекты лечения включали, главным образом, лекарственные гастропатии,

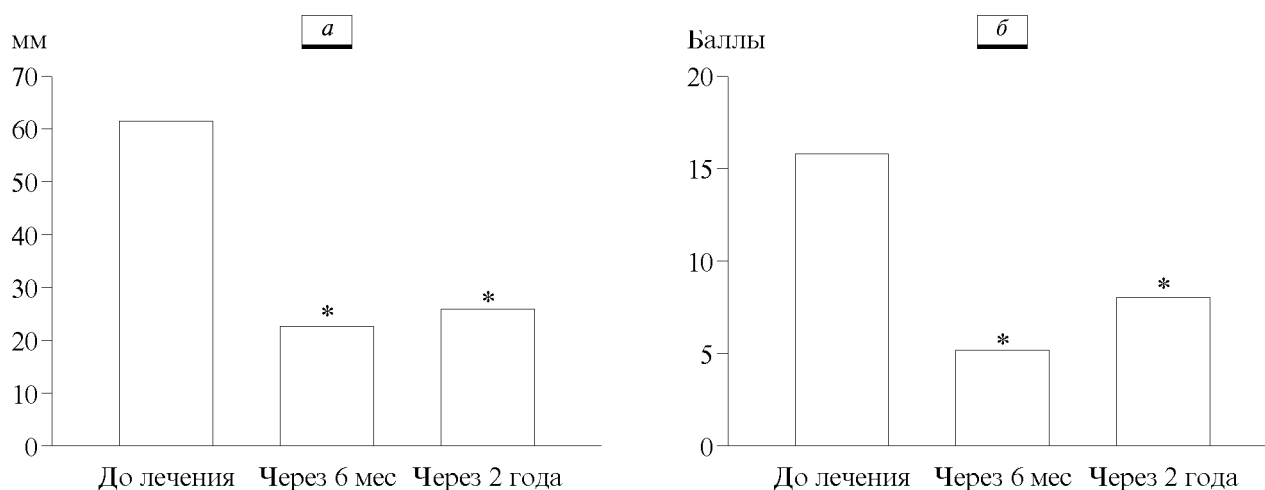


Рис. 2. Интенсивность боли по ВАШ (а) и индекс Лекене (б) при ОА в динамике двухлетней поддерживающей терапии артрофооном.

* $p < 0.001$ по сравнению с исходными данными.

требовавшие временной или постоянной отмены препарата.

При монотерапии артрофооном, даже при длительном его применении, не зарегистрировано существенных побочных эффектов, если не считать кратковременной реакции обострения в начале лечения. При этом не установлено также каких-либо существенных отклонений со стороны лабораторных показателей, отражающих функцию печени, почек и др. (таблица). Две пациентки прекратили прием препарата по не зависящим от лечения причинам. Три пациентки из 2-й группы смогли полностью отказаться от приема НПВП и перешли на монотерапию артрофооном.

Таким образом, у больных ОА артрофоон в лечебной дозе 8 табл/сут оказывает выраженное анальгетическое и противовоспалительное действие, которое превышает действие НПВП. Артрофоон относится к разряду медленно действующих противовоспалительных препаратов с развитием эффекта в течение 1-3 мес. Терапевтический эффект поддерживающей дозы препарата по 2-4 табл/сут сохраняется в течение 2 лет при хорошей переносимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиханов Б.А. // Клини. геронтол. 2004. Т. 10, № 12. С. 63-66.
2. Алиханов Б.А. // Там же. 2006. Т. 12, № 2. С. 51-54.
3. Алиханов Б.А., Мельникова С.Ю. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2006. Т. XVI, № 1. С. 11.
4. Бадюкин В.В., Корсакова Ю.Л. // Consilium Medicum. 2006. Т. 8, № 8. С. 126-130.
5. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз. Киев, 2003.
6. Козловская Л.В., Мухин Н.А., Рамеев В.В. и др. // Бюл. exper. биол. 2003. Прил. 1. С. 68-71.
7. Насонова В.А. // Consilium Medicum. 2003. Т. 5, № 2. С. 90-95.
8. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М., 2003.
9. Петров В.И., Бабаева А.Р., Черевкова Е.В. и др. // Бюл. exper. биол. 2003. Прил. 1. С. 72-76.
10. Шостак Н.А., Павленко А.Ю., Хоменко В.В. и др. // Вестн. РГМУ. 2005. Т. 8, № 47. С. 45-48.
11. Эпштейн О.И., Пашинский В.Г., Зеленская К.Л. и др. // Бюл. exper. биол. 2001. Прил. 3. С. 57-59.
12. Loyau G., Pujol J.P. // Scand. J. Rheumatol. Suppl. 1990. Vol. 81. P. 8-12.

ISSN 0365-9615

**БЮЛЛЕТЕНЬ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
БИОЛОГИИ
И МЕДИЦИНЫ**

8

ПРИЛОЖЕНИЕ

2009