

Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 – оценка симптом-модифицирующего действия препарата

Л.И. Алексеева¹, Е.П. Шарапова¹, Е.А. Таскина¹, Н.В. Чичасова²,
Г.Р. Имаметдинова², Н.А. Шостак³, Н.Г. Правдюк³, Л.Н. Денисов¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, ²ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», ³ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; ²I.M. Sechenov First State Medical University ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Контакты: Людмила Ивановна Алексеева
alekseeva@iramn.ru

Contact: Lyudmila Ivanovna Alekseeva
alekseeva@iramn.ru

Поступила 01.06.13

Цель – оценка симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп по сравнению с плацебо (ПЛ) у пациентов с остеоартрозом (ОА) коленных суставов.

Материал и методы. В исследование включено 90 больных с ОА коленного сустава (по критериям ACR) II–III стадии по Kellgren–Lawrence, с болью при ходьбе ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), подписавших информированное согласие. Пациенты были рандомизированно разделены на две группы: группа 1 (n=45) получала внутримышечные инъекции алфлутопа по 1 мл курсами по 20 дней с 6-месячным интервалом в течение 2 лет (всего 4 курса за 2 года), группа 2 (n=45) – инъекции ПЛ (изотонический раствор натрия хлорида) по той же схеме. В качестве сопутствующей терапии назначали ибупрофен в дозе 600–1200 мг/сут. Эффективность лечения оценивали по индексу OMERACT-OARSI, динамике трех шкал индекса WOMAC, EQ-5D, боли и общего состояния здоровья (ОСЗ) по ВАШ; времени ходьбы на 15 м, оценке эффективности терапии врачом и пациентом. Для оценки структурно-модифицирующего действия алфлутопа в начале и в конце исследования выполняли рентгенографию и магнитно-резонансную томографию коленных суставов, определяли уровень биохимических маркеров (CTX-II и COMP) в динамике. Нежелательные реакции (НР) регистрировались при каждом визите. Статистический анализ проведен с использованием пакета данных Statistica 10.0.

Результаты. К концу исследования на фоне приема алфлутопа отмечено достоверное снижение боли по сравнению с ПЛ по популяции ITT (Intend to Treat), $p=0,0003$. При анализе по популяции PP (Per Protocol) снижение боли оказалось более выраженным в группе алфлутопа. Различия в абсолютной величине снижения интенсивности боли по WOMAC между группами оказались достоверными. Достоверное снижение скованности в группе алфлутопа наблюдалось к третьему визиту, в группе ПЛ значимого снижения не выявлено ($p<0,001$). Улучшение функции суставов, уменьшение суммарного индекса WOMAC были отмечены уже после первого курса терапии в группе алфлутопа и сохранялись весь период наблюдения ($p=0,001$). Достоверное улучшение качества жизни наблюдалось к 6-му визиту только в группе алфлутопа ($p=0,0045$). При анализе шкалы ОСЗ различия между группами были достоверны ($p=0,03$). В группе, получавшей алфлутоп, ответили на терапию 73% больных, в группе ПЛ – 40% ($p=0,001$). На фоне лечения алфлутопом уменьшили суточную дозу нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) 79% больных, а 21% – полностью отменили их прием. В группе ПЛ снижение суточной потребности в НПВП наблюдалось только у 23% больных.

Заключение. На основании двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования доказан симптом-модифицирующий эффект алфлутопа у больных ОА коленных суставов.

Ключевые слова: остеоартроз коленных суставов, слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, алфлутоп, плацебо.

Для ссылки: Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 – оценка симптом-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):532–8.

MULTICENTER DOUBLE-BLIND RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF THE SYMPTOM- AND STRUCTURE-MODIFYING EFFECT OF ALFLUTOP IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS. COMMUNICATION 1. EVALUATION OF THE SYMPTOM-MODIFYING EFFECT OF THE DRUG

L.I. Alekseeva¹, E.P. Sharapova¹, E.A. Taskina¹, N.V. Chichasova²,
G.R. Imametdinova², N.A. Shostak³, N.G. Pravyuk³, L.N. Denisov¹

Objective: to evaluate the symptom- and structure-modifying effect of alflutop versus placebo (PL) in patients with knee osteoarthritis (OA).

Subjects and methods. The trial enrolled 90 patients with knee OA (ACR criteria and Kellgren–Lawrence Stages II–III) and pain on walking ≥ 40 mm on a visual analogue scale (VAS) who signed their informed consent. The patients were randomly assigned to two groups: 1) 45 patients who received alflutop as 1-ml intramuscular injections for a 20-day cycle at a 6-month interval for 2 years (a total of 4 cycles during 2 years); 2) 45 patients who were given PL (isotonic sodium chloride) injections following the same pattern. As concomitant therapy ibuprofen was used in a dose of 600–1200 mg/day. The efficiency of treatment was evaluated using the OMERACT-OARSI criteria, changes in the three scales WOMAC, EQ-5D, pain and general health status (GHS) on VAS; 15-m walking time, and therapeutic efficiency assessment by the physician and patient. At the beginning and at the end of the investigation, knee joint X-ray and magnetic resonance imaging were performed and the time course of changes in the level of biochemical markers (CTX-II and COMP) was determined to evaluate the structure-modifying effect of alflutop. Adverse reactions were recorded at each visit. A Statistica 10.0 data package was used for statistical analysis.

Results. At the end of the trial, the use of alflutop versus PL showed a significant pain reduction in an intent-to-treat population ($p=0.003$). Analysis of a per protocol population indicated that the pain reduction was more marked in the alflutop group. WOMAC showed that the differences between the groups in the absolute value of pain intensity reduction were significant. A significance stiffness reduction was seen in the alflutop group at Visit 3; no significant decrease was found in the PL group ($p < 0.001$). Improvements in joint function and reduction in joint WOMAC index were noted in the alflutop group after the first cycle of therapy and these remained throughout the follow-up ($p = 0.001$). At Visit 6, significantly better quality of life was observed only in the alflutop group ($p = 0.0045$). Analysis of the GHS scale revealed that the differences between the groups were significant ($p = 0.03$). In the alflutop and PL groups, the therapy respondents were 73 and 40%. ($p = 0.001$). Among the alflutop-treated patients, 79% reduced the daily dose of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and 21% completely discontinued using them. In the PL group, only 23% needed daily lower intake of NSAIDs.

Conclusion. The double-blind randomized placebo-controlled trial established the symptom-modifying effect of alflutop in patients with knee OA.

Key words: knee osteoarthritis, double-blind randomized placebo-controlled trial, alflutop, placebo.

For reference: Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA et al. Multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial of the symptom- and structure-modifying effect of alflutop in patients with knee osteoarthritis. Communication 1. Evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. Rheumatology Science and Practice. 2013;51(5):532–8.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1545>

Остеоартроз (ОА) занимает первое место среди заболеваний опорно-двигательного аппарата у лиц пожилого возраста и второе место среди причин нетрудоспособности у больных после 50 лет. Более половины больных ОА в возрасте от 50 до 60 лет имеют те или иные ограничения в движении, 25% не могут справляться с ежедневными жизненными нагрузками, что, безусловно, снижает их качество жизни (КЖ). Среди больных, получивших инвалидность, на ОА приходится 30% [1]. По данным недавнего эпидемиологического исследования, в России ОА с преимущественным поражением коленных и/или тазобедренных суставов страдает 13% населения. У поликлинических врачей каждый четвертый пациент на приеме – больной ОА, у ревматологов больные ОА составляют 75% от числа пришедших на прием, у хирургов – 35%, у неврологов – 20% [2].

При ОА боль, как правило, является непосредственной причиной обращения больного к врачу. Для этого заболевания наиболее характерна ноцицептивная боль, возникающая при раздражении периферических болевых рецепторов – ноцицепторов, которыми обильно снабжены ткани суставов: синовиальная мембрана, капсула сустава, связочный аппарат, периартикулярные мышцы, субхондральная кость. Они и становятся источниками хронической боли при ОА. Отметим, что одной из особенностей хронических болевых синдромов является рефлекторное вовлечение мышц, сначала на уровне пораженного сегмента, затем более диффузно, формируя мышечно-тонический синдром, возникающий вследствие ноцицептивной импульсации, которая идет от пораженных тканей. Интенсивность болевого синдрома при ОА может зависеть от многих факторов, и, как показывают последние исследования, одним из них является нарастание минеральной плотности субхондральной большеберцовой кости [3, 4].

В настоящее время терапия ОА направлена на замедление прогрессирования заболевания, облегчение болевых симптомов, уменьшение функциональных нарушений, предотвращение инвалидности и улучшение КЖ. Медикаментозные препараты, используемые в терапии ОА, делятся на две основные группы: симптом-модифицирующие препараты (анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП), которые быстро купируют боль и воспаление в суставах, и симптом-модифицирующие препараты замедленного действия (SYSADOA – symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis). Последние, с одной стороны, обладают симптоматическим действием, т. е. уменьшают боль и улучшают функцию суставов, а с другой – некоторые из них способны замедлить темпы прогрессирования ОА [5]. Отличает эти препараты медленное (часто до 8–12 нед) развитие эффекта, но, в отличие от первых, они обладают выраженным последствием, иными словами, эффект от их применения сохраняется до 2–3, а иногда и до 4 мес после их отмены.

Анальгетики и НПВП, обладая анальгетическим, жаропонижающим и противовоспалительным свойствами, широко используются для уменьшения боли, воспаления, скованности и улучшения функции суставов, что значительно улучшает КЖ больных, но они не влияют на исход заболевания, причем данные клинических исследований свидетельствуют о более высокой эффективности НПВП по сравнению с парацетамолом. Вместе с тем даже кратковременный прием НПВП у определенной группы больных может приводить к развитию серьезных нежелательных реакций (НР). Наиболее частые побочные эффекты НПВП –

поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), негативное влияние на систему кровообращения, снижение агрегации тромбоцитов. Потенциально важными осложнениями являются также нефро- и гепатотоксичность [6, 7]. Принимая во внимание возраст пациентов с ОА, наличие большого спектра сопутствующих заболеваний, при назначении НПВП необходимо учитывать не только эффективность и безопасность препаратов, но и возможность сочетания их с другими средствами при полиморбидности [8].

С этих позиций актуальной представляется терапия препаратами второй группы, поскольку они отличаются высоким профилем безопасности. Один из препаратов этой группы – алфлутоп, представляющий собой оригинальный стандартизированный стерильный экстракт из морских рыб четырех видов. В его состав входят сульфатированные глюкозаминогликаны, аналогичные матриксу гиалинового хряща: хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, низкомолекулярные полипептиды (≤ 50 кДа), свободные аминокислоты и микроэлементы (Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn), имеющие большое значение для обменных процессов и метаболизма соединительной ткани в целом. Алфлутоп обладает многокомпонентным действием, но ключевым моментом является сочетание антигиалуронидазной активности и стимуляции синтеза гиалуроновой кислоты (ГК). Помимо этого алфлутоп оказывает влияние на метаболизм хондроцитов, стимулируя синтез макромолекул матрикса, обладает антиоксидантной активностью. Препарат может вводиться внутримышечно (в/м), внутрисуставно (в/с), периартикулярно, для получения более быстрого эффекта способы введения препарата могут сочетаться [9].

Цель настоящего исследования заключалась в оценке симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп по сравнению с плацебо (ПЛ) у пациентов с гонартрозом. В статье представлены данные по оценке симптом-модифицирующего действия алфлутопа.

Материал и методы

В исследовании принимали участие три центра: ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».

В исследование продолжительностью 2 года были включены 90 больных обоего пола (9 мужчин и 81 женщина) с ОА коленного сустава II–III стадии по Kellgren–Lawrence. Больные удовлетворяли диагностическим критериям ОА Американской коллегии ревматологов (ACR). Интенсивность боли при ходьбе соответствовала 40 мм и более по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); больные регулярно принимали НПВП в течение 30 дней за последние 3 мес до исследования. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были наличие остеонекроза суставных поверхностей, острая язва желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних 3 мес, внутрисуставное введение любых препаратов в течение предшествующих 6 нед, терапия медлендействующими препаратами для ОА (прием менее чем за 3 мес до начала исследования), операции на целевом суставе в анамнезе, наличие иных ревматических заболеваний, сопутствующие тяжелые заболевания: неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), нестабильная стенокардия, сердечно-сосудистая недостаточность, сахарный диабет 1-го типа, тяжелые заболевания печени и почек.

Пациенты были рандомизированно разделены на две группы. Группа 1 (n=45) получала в/м инъекции алфлутопа по 1 мл курсами по 20 дней с 6-месячным интервалом в течение 2 лет (всего 4 курса за 2 года), группа 2 (n=45 ч) – инъекции ПЛ (изотонический раствор натрия хлорида) по той же схеме. Во время проведения исследования больные групп 1 и 2 получали ибупрофен в дозе 600–1200 мг/сут (по потребности).

Эффективность лечения оценивали по общепринятым на сегодняшний день критериям оценки препаратов для лечения ОА: по индексу OMERACT-OARSI, динамике трех шкал индекса WOMAC, EQ-5D, боли и общего состояния здоровья (ОСЗ) по ВАШ, времени ходьбы на расстояние 15 м, оценке эффективности терапии врачом и пациентом. Для оценки структурно-модифицирующего действия алфлутопа в начале и в конце исследования выполняли рентгенографию и магнитно-резонансную томографию (МРТ) коленных суставов, определяли уровень биохимических маркеров (СТХ-II и СОМР) перед началом лечения, через 3 мес терапии и в конце исследования. НР регистрировались во время каждого визита. Статистический анализ проведен с использованием пакета данных Statistica 10.0.

По клиническим и демографическим показателям группы больных до начала терапии были сопоставимы (табл. 1). II стадия гонартроза определялась у 71 (78,9%) пациента; III стадия – у 19 (21,1%). Целевым суставом оказался правый коленный у 51 (56,7%) больного, левый – у 39 (43,3%). Средняя продолжительность заболевания составила $9,1 \pm 5,8$ года (от 8,5 до 11). Индекс массы тела (ИМТ) ≤ 25 отмечен у 23 (19,2%) больных. Среднее значение ИМТ $29,6 \pm 4,8$ (от 18,6 до 43,2). Закончили исследование 79 больных, составивших популяцию РР (Per Protocol). Трое больных выбыли из-за НР, остальные – по причинам немедицинского характера. Значимых различий между группами по сопутствующим заболеваниям не обнаружено. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто отмечалась АГ – 63 (57,8%) больных. В группе, получавшей алфлутоп, частота встречаемости АГ составила 55,5% (25 из 45), в группе, получавшей ПЛ, – 60,0% (27 из 45). До начала исследования больные принимали различные НПВП (табл. 2). Период «отмывки» составлял 3 дня для короткоживущих НПВП и 7 дней – для пролонгированных.

Результаты

К концу исследования на фоне приема алфлутопа отмечено достоверно большее снижение боли по WOMAC, чем в группе ПЛ, причем анализ проводился и в популяции ИТТ (Intend to Treat), и РР. В анализе ИТТ было показано достоверное различие между группами по шкале «Боль» WOMAC к моменту завершения терапии ($p=0,0003$) (рис. 1). При дополнительном анализе по популяции РР уменьшение боли наблюдалось в обеих группах, но в группе алфлутопа снижение оказалось более выраженным. Различия в абсолютной величине снижения интенсивности боли по WOMAC между группами оказались достоверными. Полученные достоверные данные двух анализов служат доказательством несомненного симптом-модифицирующего действия алфлутопа. Для шкалы «Скованность» WOMAC удалось обнаружить различия между динамической показателя в группах ($p<0,001$) при учете поправки Huynh–Feldt на гомогенность. Достоверное снижение по-

казателя в группе алфлутопа наблюдалось к третьему визиту; в группе ПЛ, несмотря на близкую к достоверной тенденцию, значимого снижения не удалось обнаружить (рис. 2). Были выявлены различия и по шкале «Функциональная недостаточность» WOMAC. Для группы алфлутопа достоверное снижение наблюдалось ко второму визиту ($p=0,0013$, Бонферрони; рис. 3).

По суммарному индексу WOMAC в конце исследования обе группы больных тоже различались ($p=0,030$) при учете поправки Huynh–Feldt на гомогенность, но в группе алфлутопа достоверное снижение суммарного индекса WOMAC наблюдалось уже со второго визита, в то время как в группе ПЛ достоверное снижение отмечено лишь к четвертому визиту (рис. 4).

Оценка КЖ по опроснику EQ-5D показала, что в группе алфлутопа достоверное улучшение по EQ-5D наблюдалось к шестому визиту ($p=0,0045$, Бонферрони). В группе ПЛ достоверного улучшения КЖ не обнаружено (рис. 5).

При анализе шкалы «ОСЗ» различия между группами были достоверны ($p=0,030$). В группе алфлутопа наблюдалось достоверное улучшение ОСЗ к четвертому визиту ($p=0,0091$, Бонферрони). В группе ПЛ достоверного изменения не определялось. Время прохождения 15 м достоверно уменьшилось в обеих группах, но различий между группами не отмечено (рис. 6).

Анализ популяции ИТТ в отношении ответа на терапию по критерию OARSI показал, что в группе, получавшей алфлутоп, ответили на терапию 33 (73%) больных,

Таблица 1 Клиническая характеристика больных

| Показатель | Группа алфлутопа (n=45) | Группа ПЛ (n=45) |
|--|-----------------------------------|------------------------------------|
| Пол (м/ж) | 7/39 | 2/43 |
| Возраст, годы, $M \pm SD$ (min–max) | $62,8 \pm 7,2$ (от 41 до 75) | $61,6 \pm 8,9$ (от 42 до 75) |
| Продолжительность ОА, годы, $M \pm SD$ (min–max) | $8,0 \pm 4,3$ (от 1,0 до 19,0) | $10,1 \pm 6,9$ (от 3,0 до 37,0) |
| ИМТ, $кг/м^2$ | $30,1 \pm 5,3$ | $29,2 \pm 5,1$ |
| Рентгенологическая стадия, n (%): | | |
| II | 33 (73,3) | 38 (84,4) |
| III | 12 (26,7) | 7 (15,6) |
| WOMAC, мм: | | |
| боль | $213,8 \pm 79,9$ | $234,5 \pm 90,8$ |
| скованность | $83,0 \pm 47,0$ | $95,8 \pm 38,8$ |
| функция | $590,6 \pm 313,8$ | $723,1 \pm 352,3$ |
| суммарно | $1024,0 \pm 409,6$ | $1101,6 \pm 440,9$ |
| ОСЗ, мм | $56,3 \pm 14,4$ | $56,1 \pm 15,4$ |
| EQ-5D | $0,56 \pm 0,13$ | $0,47 \pm 0,22$ |

Примечание. М – медиана, SD – стандартное отклонение. Во всех случаях $p>0,05$.

Таблица 2 Предшествующая терапия у больных, n (%)

| Препараты | Группа алфлутопа (n=45) | Группа ПЛ (n=45) |
|-------------------------------|-------------------------|------------------|
| Все (в том числе парацетамол) | 43 (95,6) | 40 (88,8) |
| НПВП: | | |
| нимесулид | 12 (26,7) | 14 (31,1) |
| мелоксикам | 14 (31,1) | 13 (28,9) |
| диклофенак | 4 (8,9) | 6 (13,3) |
| Иные | 13 (28,9) | 7 (15,6) |

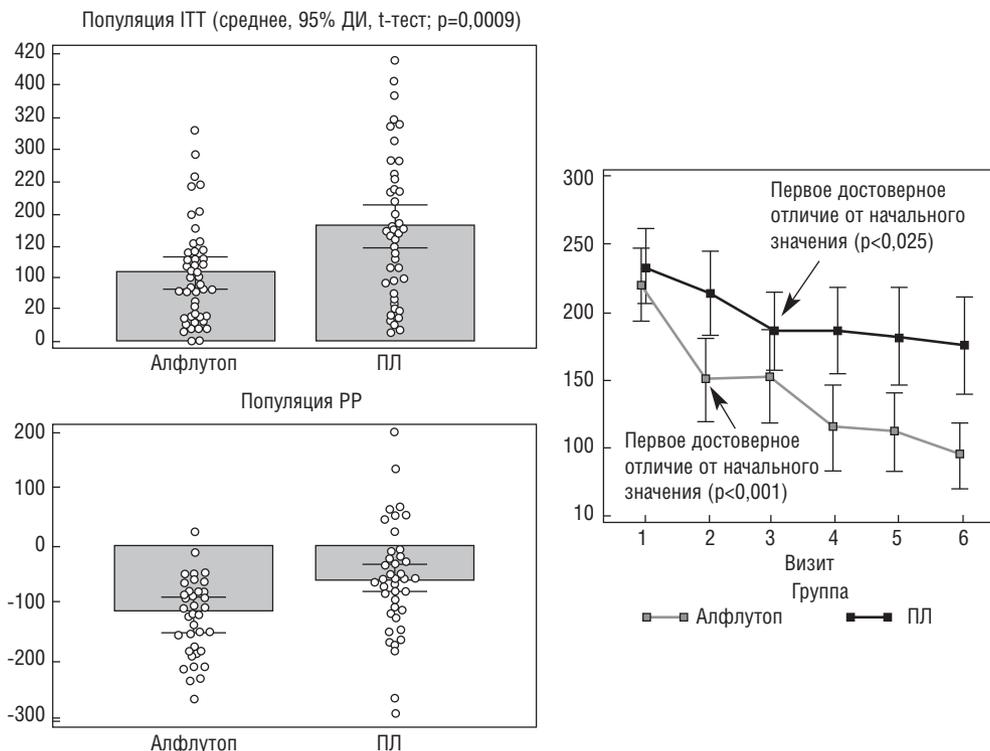


Рис. 1. Динамика интенсивности боли по WOMAC к завершению исследования

в группе ПЛ – 18 (40%). Различия составили 33% и оказались достоверны при учете результата теста χ^2 (p=0,001) и двустороннего точного теста Фишера (p=0,002) (рис. 7). К концу исследования на фоне лечения алфлутопом уменьшили суточную дозу НПВП 79% больных, а 21% – полностью отменили их прием. В группе ПЛ снижение суточной потребности в НПВП наблюдалось только у 23% больных.

Переносимость алфлутопа не отличалась от таковой ПЛ; НР наблюдались только у двух больных, в группе ПЛ – у одной пациентки (табл. 3).

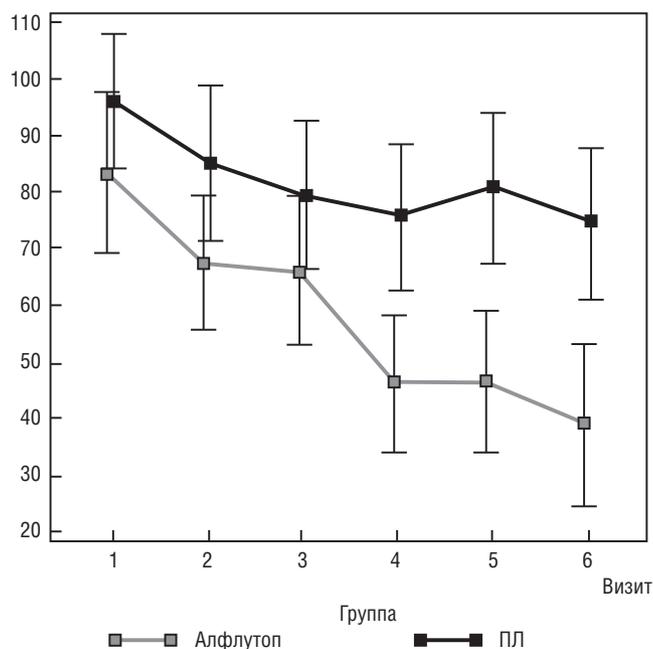


Рис. 2. Динамика скованности по WOMAC

Обсуждение

Алфлутоп для лечения ОА применяется с 1996 г., и за этот период накоплен значительный положительный опыт его применения в различных медицинских центрах. Так, результаты первого двухлетнего открытого рандомизированного контролируемого исследования эффективности и переносимости алфлутопа у больных ОА коленных суставов были проведены в Молдавии Л.Г. Гроппа и соавт. [10]. В исследовании принимали участие 150 пациентов, рандомизированно разделенные на 4 группы. Первой группе больных алфлутоп вводили в/м по 1 мл

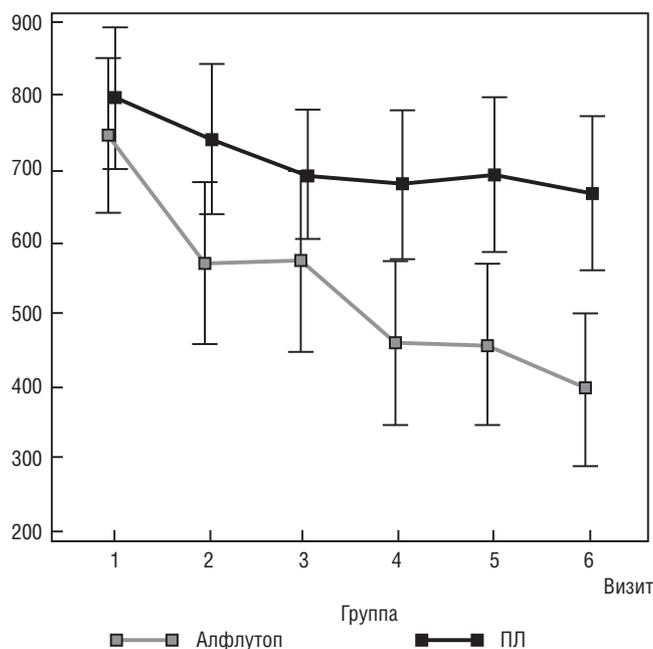


Рис. 3. Динамика функциональной недостаточности по WOMAC

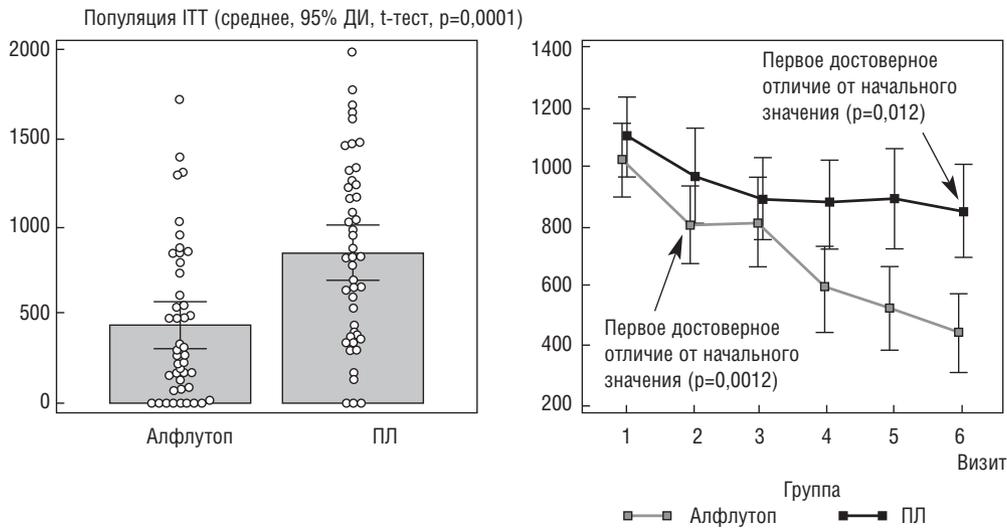


Рис. 4. Суммарный индекс WOMAC к моменту завершения исследования

ежедневно в течение 21 дня, второй группе – по 2 мл в/с 2 раза в неделю в течение 3 нед, в третьей группе сочетали в/с и в/м введение по аналогичной схеме, а больные четвертой (контрольной) группы получали два курса инъекций алоэ в течение 1 года. Результаты исследования показали значительное уменьшение боли и улучшение функционального состояния суставов в основных группах по сравнению с контролем. Авторы отметили уменьшение клинических признаков синовита уже после первого курса лечения алфлутопом у половины больных, в контрольной группе к концу лечения число больных с реактивным синовитом увеличилось на 33%. В данном исследовании было показано позитивное влияние алфлутопа на замедление темпов сужения суставной щели, максимально выраженное в группе парентерального введения препарата, тогда как в контрольной группе у 30% больных наблюдалась отрицательная динамика. И если до начала лечения все больные ОА имели пониженный уровень ГК в синовиальной жидкости, то после прове-

денного лечения алфлутопом при одновременном в/с и в/м введении было отмечено достоверное повышение уровня ГК на 70%, только при в/с введении – на 40%, а при в/м – на 15%. В контрольной группе, наоборот, наблюдалось снижение уровня ГК в среднем на 8%. Переносимость препарата была хорошей, НР не отмечалось. Таким образом, в данном исследовании были получены доказательства клинической эффективности и хорошей переносимости препарата.

В Институте ревматологии РАМН в 1996 г. проведено клиническое исследование эффективности и переносимости алфлутопа у 32 больных ОА коленных суставов [11]. Использовались две схемы введения: в/м по 1 мл в течение 21 дня и в/с по 2 мл 2 раза в неделю в течение 3 нед (5–6 внутрисуставных инъекций). У большинства больных после завершения в/с инъекций проводилось трехнедельное в/м введение алфлутопа. После проведенного курса лечения достоверное уменьшение боли, улучшение функции суставов были достигнуты у 90% больных

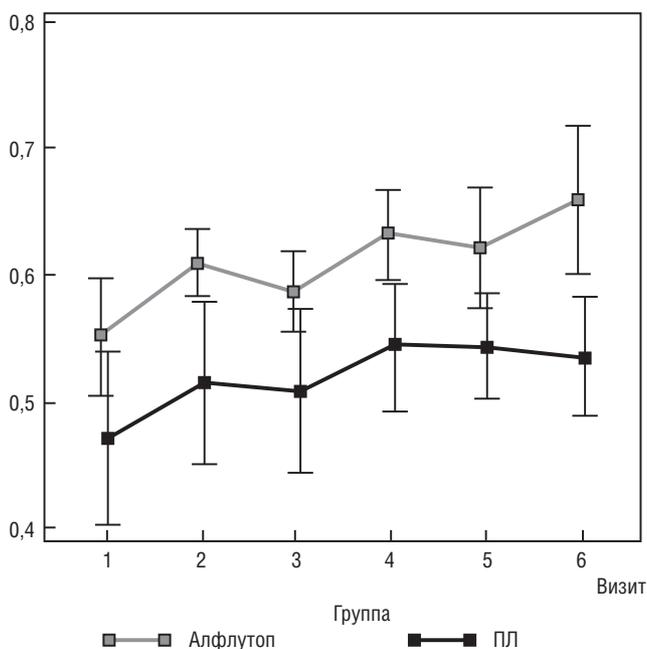


Рис. 5. Оценка КЖ (EQ-5D)

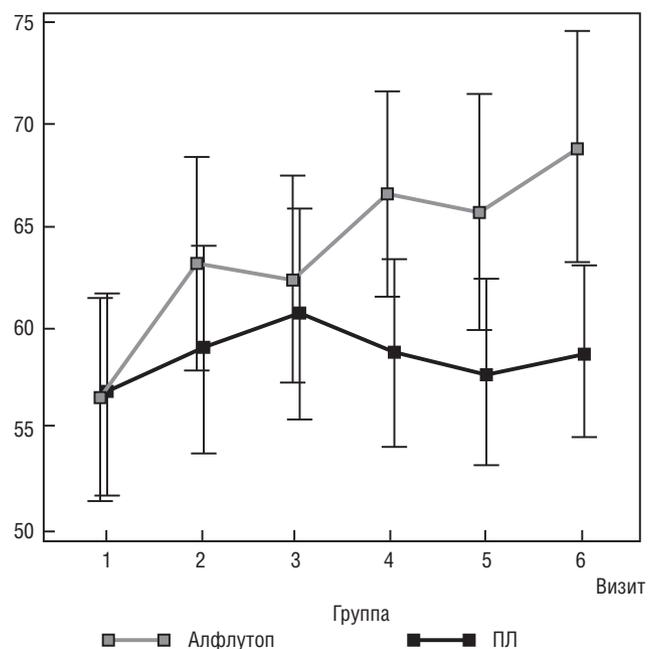


Рис. 6. Динамика ОСЗ

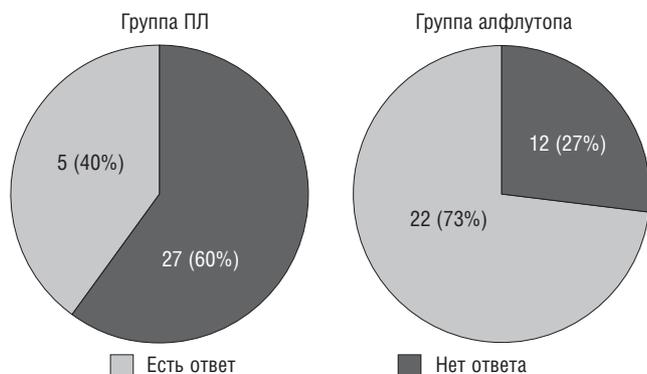


Рис. 7. Частота ответа на терапию OARSi (χ^2 , $p=0,001$), число больных (%)

в обеих группах. В/с введение алфлутопа по сравнению с в/м оказалось более эффективным: отмечено выраженное уменьшение явлений синовита и болей в суставах. НР, не потребовавшие отмены препарата, наблюдались у трех больных (дерматит, миалгии). В одном случае алфлутоп был отменен в связи с усилением болей в суставе после в/с введения.

Более длительное (12 мес) исследование эффективности различных способов введения алфлутопа проведено в 2001 г. [12] у 45 пациентов с гонартрозом, коксартрозом и узелковой формой ОА. Первая группа больных получала алфлутоп в/м по стандартной схеме. Пациентам 2-й группы сначала препарат вводили в/с (2 мл 2 раза в неделю в течение 3 нед), а затем в/м (по 1 мл в течение 3 нед). В 3-й группе проводилось комбинированное лечение: в/с параллельно с в/м введением (исключая дни в/с введения алфлутопа). В течение 1 года больные получили два курса терапии. Оценивали динамику боли при движении по ВАШ, индекса WOMAC, ультразвуковых и рентгенологических выявляемых изменений. Как и в предыдущем исследовании, переносимость алфлутопа была хорошей. Во всех группах отмечалось достоверное снижение болевого синдрома, улучшение функционального состояния суставов. По данным УЗИ у больных, получавших комбинированное лечение, достоверно уменьшились явления синовита. Достоверных рентгенологических признаков прогрессирования ОА после окончания двух курсов лечения алфлутопом выявлено не было. Таким образом, в результате проведенных исследований были показаны высокая эффективность и хорошая переносимость алфлутопа при всех схемах лечения, инструментально подтверждено его противовоспалительное действие.

В другом исследовании эффективность алфлутопа оценивалась по сравнению с НПВП у 49 больных ОА коленных и тазобедренных суставов в течение 12 мес [13]. При коксартрозе алфлутоп вводился в/м, при гонартрозе – в/м в сочетании с в/с введением (24 пациента). Больные контрольной группы ($n=25$) получали только НПВП. Помимо клинической оценки, проводилось УЗИ целевых

суставов в начале терапии и через 12 мес. Результаты исследования показали, что алфлутоп достоверно уменьшает боль, улучшает функцию пораженных суставов. Было отмечено, что комбинированное лечение при гонартрозе было более эффективным по сравнению с в/м введением препарата при коксартрозе. Через 12 мес УЗИ показало достоверное уменьшение количества жидкости в полости сустава, толщины синовии у больных, получавших алфлутоп. В контрольной группе наблюдалась отрицательная динамика: достоверное увеличение жидкости в полости сустава, уменьшение толщины латерального и медиального хряща.

Интересные данные получены в реальной клинической практике. Так, в трехлетнем проспективном наблюдении и лечении алфлутопом (в течение первого года больным алфлутоп вводился в/с, 5 введений каждые 3 мес, на втором и третьем годах лечения – по 5 в/с введений каждые 6 мес) 25 больных гонартрозом II–III стадий в возрасте от 42 до 83 лет, проведенном в амбулаторных условиях, показана высокая эффективность алфлутопа. После первого курса лечения у 70% больных боли в пораженном суставе исчезли, 30% пациентов отметили уменьшение болевого синдрома (по ВАШ). Начиная со второго курса терапии уже 60% больных смогли полностью отказаться от приема НПВП или уменьшить их дозу (цит. по [14]). Уменьшение суточной потребности в НПВП чрезвычайно важно для больных ОА, поскольку их применение сопряжено с развитием нежелательных явлений, особенно со стороны ЖКТ. Эти осложнения требуют не только назначения специальной терапии, но и замены НПВП другими лекарствами с противовоспалительной активностью и обезболивающим эффектом. В связи с этим представляют интерес данные, полученные В.Н. Дроздовым и Е.В. Коломеец [15]. 20 больным ОА коленных и тазобедренных суставов с клиническими и эндоскопическими признаками гастропатий, обусловленных приемом НПВП, на фоне отмены НПВП и противоязвенной терапии назначали алфлутоп 1 мл в/м в течение 3 нед. После окончания курса лечения у больных достоверно снижались болевой синдром по ВАШ, индекс WOMAC, отмечалось улучшение функционального состояния суставов. Кроме того, установлено, что алфлутоп не только положительно влияет на динамику суставного синдрома, но и повышает эффективность стандартной противоязвенной терапии, сокращая сроки заживления эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки на 2–4 дня по сравнению с контрольной группой, получавшей трамадол. По мнению авторов, данный эффект может быть обусловлен повышением в тканях концентрации ГК, необходимой для эпителизации, и восстановлением синтеза простагландинов E2, F2a, нарушенного приемом НПВП, и, возможно, неспецифическим репаративным и биостимулирующим действием алфлутопа.

Приведенные данные по применению алфлутопа в основном были получены при открытых испытаниях;

Таблица 3 НР, не связанные с приемом препарата

| Препарат | НР | Число больных, n (%) | Время возникновения | Тактика |
|----------|---|----------------------|-------------------------|------------------------|
| Алфлутоп | Тромбоз глубоких вен голени | 1 (2,2) | На втором курсе терапии | Выбыла из исследования |
| « | Хроническая венозная недостаточность (обострение) | 1 (2,2) | То же | То же |
| ПЛ | Зуд в месте инъекции | 1 (2,2) | После третьей инъекции | « « |

плацебоконтролируемых исследований при ОА не проводилось. Вместе с тем современная медицина базируется на принципах доказательной медицины, главным условием которой является проведение слепых рандомизированных контролируемых исследований, которые, по рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR), для оценки эффективности препаратов для лечения ОА должны проводиться не менее чем в трех центрах. Проведенное нами исследование отвечает требованиям доказательной медицины, поскольку оно было многоцентровым слепым рандомизированным плацебоконтролируемым. Полученные в этом исследовании результаты согласуются с данными других работ и еще раз подтверждают наличие симптом-модифицирующих свойств у алфлутопа. Оценка симптоматического эффекта любого препарата при лечении ОА трудна, поскольку хорошо известен высокий ответ на ПЛ при ОА. Так, при пероральном приеме эффект ПЛ достигает 30% эффективности исследуемого препарата, а при парентеральном введении – 50%. В нашем исследовании показано, что в груп-

пе получавших алфлутоп ответили на терапию 73% больных, а в группе ПЛ – только 40% ($p=0,001$), и в обеих группах введение препарата было парентеральным, поэтому полученное достоверное различие между исследуемым препаратом и ПЛ свидетельствует о наличии у алфлутопа симптоматического действия при ОА, что подтверждается и уменьшением суточной потребности в НПВП.

Выводы

На основании двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования доказан симптом-модифицирующий эффект алфлутопа у больных ОА коленных суставов. Алфлутоп уменьшает боль в суставах и скованность, улучшает функциональное состояние суставов; число ответивших на терапию алфлутопом достоверно выше по сравнению с ПЛ. Препарат снижает суточную потребность в НПВП, улучшает КЖ больных. При этом безопасность препарата сравнима с таковой ПЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдес ШФ, Фоломеева ОМ. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации. Научно-практическая ревматология. 2007;(4):4–10. [Erdes ShF, Folomeeva OM. Revmaticheskie zabolevaniya i invalidnost' vzroslogo naseleniya Rossiyskoy Federatsii. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2007;(4):4–10.]
2. Галушко ЕА. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва; 2011. [Galushko EA. Mediko-sotsial'naya znachimost' revmaticheskikh zabolevaniy. Avtoreferat dissertatsii na soiskanie uchenoy stepeni doktora meditsinskikh nauk. Moscow; 2011.]
3. Алексеев ВВ. Современные представления и основные принципы терапии боли. Русский медицинский журнал. 2011;(19 специальный выпуск «Болевой синдром»):6–11. [Alekshev VV. Sovremennye predstavleniya i osnovnye printsipy terapii boli. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2011;(19 spetsial'nyy vypusk «Bolevoy sindrom»):6–11.]
4. Зайцева ЕМ, Алексеева ЛИ, Смирнов АВ. Причины боли при остеоартрозе и факторы прогрессирования заболевания. Научно-практическая ревматология. 2011;(1):50–7. [Zaitseva EM, Alekseyeva LI, Smirnov AV. The causes of pain in osteoarthritis and the factors of disease progression. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2011;(1):50–7.]
5. Алексеева ЛИ. Современные подходы к лечению остеоартроза. Русский медицинский журнал. 2003;11(4):201–5. [Aleksheeva LI. Sovremennye podkhody k lecheniyu osteoartroza. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2003;11(4):201–5.]
6. Boureau F, Schneid H, Zeghari N et al. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomized comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip. Ann Rheum Dis. 2004;63(9):1028–35. DOI: 10.1136/ard.2003.011403.
7. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Rheum Dis. 2004;63(8):901–7. DOI: 10.1136/ard.2003.018531. Epub 2004 Mar 5.
8. Каратеев АЕ, Яхно НН, Лазебник ЛБ и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС; 2009;168 с. [Karateev AE, Yakhno NN, Lazebnik LB i dr. Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Klinicheskie rekomendatsii. M.: IMA-PRESS, 2009;168 s.]
9. Mankin HS, Brandt KD. Biochemistry and metabolism of cartilage in osteoarthritis. In: Moskowitz RW, Hawel DS, Goldberg VM et al., editors. Osteoarthritis Diagnosis and Management. Philadelphia: W.B. Saunders; 1992;109–54.
10. Гроппа Л, Мынзату И, Карасава М и др. Эффективность алфлутопа у больных деформирующим артрозом. Клиническая ревматология. 1995;3:20–2. [Groppa L, Mynzatu I, Karasava M i dr. Effektivnost' alflutopa u bol'nykh deformiruyushchim artrozom. Klinicheskaya revmatologiya. 1995;3:20–2.]
11. Лукина ГВ, Сигидин ЯА. Опыт применения препарата алфлутоп в лечении остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 1996;4:40–3. [Lukina GV, Sigidin YA. Opyt primeneniya preparata alflutop v lechenii osteoartroza. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 1996;4:40–3.]
12. Лукина ГВ, Сигидин ЯА. Хондропротективный препарат алфлутоп в лечении остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2001;2:51–3. [Lukina GV, Sigidin YA. Chondroprotective drug alflutop in the treatment of osteoarthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2001;2:51–3.]
13. Коршунов НИ, Марасаев ВВ, Баранова ЕЯ и др. Роль воспаления и оценка хондропротективного действия Алфлутопа у больных с остеоартрозом по данным магнитно-резонансной томографии коленного сустава. Русский медицинский журнал. 2003;11(2):13–20. [Korshunov NI, Marasaev VV, Baranova EYa i dr. Rol' vospaleniya i otsenka khondroprotektivnogo deystviya Alflutopa u bol'nykh s osteoartrozom po dannym magnitno-rezonansnoy tomografii kolennogo sustava. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2003;11(2):13–20.]
14. Светлова МС, Игнатъева ВК. Применение алфлутопа в лечении больных остеоартрозом. Клиническая медицина. 2004;82(6):52–5. [Svetlova MS, Ignatyev VK. Use of alflutop in the treatment of patients with osteoarthritis. Klinicheskaya meditsina. 2004;82(6):52–5.]
15. Дроздов ВН, Коломеец ЕВ. Применение алфлутопа у больных остеоартрозом с гастропатией, развившейся на фоне лечения НПВП. Фарматека. 2005;20:125–8. [Drozdov VN, Kolomeets EV. Primenenie alflutopa u bol'nykh osteoartrozom s gastropatiey, razvivsheysya na fone lecheniya NPVP. Farmateka. 2005;20:125–8.]