

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СВЕРХМАЛЫХ ДОЗ АНТИТЕЛ К ФАКТОРУ НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- α У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

Н.А. Шостак, Н.М. Бабадаева

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

Контакты: Наталья Марковна Бабадаева shostakkaf@yandex.ru

Проведена оценка анальгетической и противовоспалительной эффективности применения сверхмалых доз антител к фактору некроза опухоли- α (Артрофоон) в дозе 8 таблеток в сутки в режиме монотерапии и при сочетанном назначении со Структумом в дозе 1000 мг при гонартрозе. Полученные результаты продемонстрировали целесообразность длительного (более 6 мес) назначения Артрофоона как в качестве монотерапии, так и в комбинации с хондропротекторами для усиления противовоспалительного и анальгетического эффекта.

Ключевые слова: *остеоартроз, антитела к фактору некроза опухоли- α , Артрофоон*

EXPERIENCE IN USING OF ULTRA-LOW DOSES OF ANTIBODIES TO THE TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

N.A. Shostak, N.M. Babadaeva

Faculty therapy department named after academician A.I. Nesterov Educational institution of the higher education Russian National Medical University

Analgesic and anti-inflammatory effectivity of the use of ultra-low doses of antibodies to tumor necrosis factor alpha (Arthropoon) of the dose of 8 tablets per 24 hours under the monotherapy regimen and under combined prescription with Structum of the dose of 1000 mg in gonarthrosis is assessed. The obtained results have demonstrated advisability of the prolonged (more than 6 months) prescription of Arthropoon both as monotherapy and in combination with chondroprotectors to strengthen the anti-inflammatory and analgesic effect.

Key words: *osteoarthritis, antibodies to tumor necrosis factor alpha, Arthropoon.*

Введение

Среди ревматических заболеваний остеоартроз (ОА) имеет наиболее важное медико-социальное значение наряду с ревматоидным артритом и спондилоартропатиями. В настоящее время ОА включает в себя гетерогенную группу заболеваний различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов суставов, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и периартикулярных мышц [1]. Риск утраты трудоспособности в связи с ОА так же велик, как при сердечно-сосудистой патологии, и выше, чем при любых других заболеваниях у лиц пожилого возраста.

В связи с высокой распространенностью ОА и инвалидизацией пациентов данное заболевание было внесено экспертами ВОЗ в число приоритетных направлений Костно-мышечной декады 2001—2010 гг. (Женева, 1999 г.) [2].

Ведущими патогенетическими факторами при ОА являются *дегенерация и деструкция суставного*

хряща, развивающиеся вследствие несоответствия между механической нагрузкой на суставную поверхность хряща и его способностью выдерживать эту нагрузку [3, 4].

С распадом хряща фрагменты коллагена и протеогликана попадают в синовиальную жидкость (СЖ) и инициируют либо усиливают воспалительную реакцию в синовиальной ткани [4]. Они могут также стимулировать выработку воспалительных пептидов, индуцировать аутоиммунный ответ организма и непосредственно повреждать хондроциты [4].

Воспаление в суставе ассоциируется с уровнем цитокинов, которые обнаруживают в СЖ больных ОА. Цитокины, в частности интерлейкин-1, стимулируют хондроциты, приводят к возрастанию синтеза металло- и сериновых протеаз, тормозя синтез ингибиторов энзимов, и блокируют синтез основных элементов матрикса — коллагена и протеогликанов. В результате происходит увеличение активности протеаз, что в сочетании с угнетением синтеза хрящевого матрикса ведет к дегенерации хряща и прогрессированию ОА [4].

Большое значение придается цитокинам и в генезе развития реактивного синовита у больных ОА. При этом важную роль играют процессы, опосредуемые фактором некроза опухоли (ФНО)- α [5]. Известно, что ФНО- α имеет рецептор на хондроцитах, является активатором воспаления и тканевого повреждения, стимулируя также синтез простагландинов, фактора активации тромбоцитов, супероксидных радикалов, металлопротеиназ. Кроме того, ФНО- α индуцирует синтез других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), стимулирует пролиферацию фибробластов и ингибирует синтез коллагена и протеогликанов, что свидетельствует о его хондродеструктивном действии [5, 6].

Нередко, несмотря на проводимую комплексную терапию, распространенной проблемой в лечении ОА являются недостаточно купирующийся болевой синдром и функциональные нарушения. В то же время побочные эффекты лекарственных средств, в частности нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), и неэффективность в ряде случаев традиционно используемых средств явились предпосылкой для разработки современных медицинских технологий в лечении ревматических заболеваний [7].

Одним из существенных достижений ревматологии последнего времени является создание и внедрение в практику так называемых биологически активных препаратов, оказывающих избирательное ингибирующее действие на синтез «провоспалительных» медиаторов воспаления. Большой научный и практический интерес представляет разработка метода применения сверхмалых доз антител к ФНО- α . Речь идет о препарате Артрофоон (НПФ «Материал Медика Холдинг»), представляющем собой аффинно очищенные антитела к человеческому ФНО- α (смесь гомотопических разведений С12, С30 и С200) [8]. В основу технологии создания препарата положено открытие модифицирующего влияния, которое оказывают на эндогенные регуляторы антитела в сверхмалых дозах (потенцированные антитела) [9]. В настоящее время уже накопились сведения об использовании сверхмалых доз биологически активных веществ при заболеваниях суставов [8, 10–13].

Цель исследования — сравнительная оценка аналгетической и противовоспалительной эффективности применения Артрофоона в дозе 8 таблеток в сутки в режиме монотерапии по сравнению со Структуром в дозе 1000 мг в сутки и при сочетанном назначении со Структуром в дозе 1000 мг при гонартрозе.

Материалы и методы

На кафедре факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГОУ ВПО РГМУ Росздрава проведено открытое 24-недельное рандомизированное клиническое исследование аналгетической и противо-

воспалительной эффективности препарата Артрофоон у больных остеоартрозом коленного сустава.

Обследованы 50 больных (40 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст — $67,7 \pm 9,2$ года) с установленным диагнозом гонартроза, соответствующим критериям клинической классификации артритов коленного сустава (1991). Необходимыми условиями включения пациента в исследование являлись наличие клинических признаков реактивного синовита коленного сустава и выраженность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) более 40 мм. Всем больным до начала исследования отменены НПВС.

В ходе исследования были выделены 5 подгрупп больных.

1. А — 10 больных, которым *впервые* назначен препарат Артрофоон в дозе 8 таблеток в сутки.

2. А1 — 10 больных, *ранее* принимавших Артрофоон в теч. 6 мес в дозе 8 таблеток в сутки.

3. А+С — 10 больных, которым *впервые* были назначены Артрофоон и Структур в дозе 1000 мг в сутки.

4. А1+С — 10 больных, *ранее в теч. 6 мес* принимавших Артрофоон в дозе 8 таблеток в сутки, которым был назначен Структур в дозе 1000 мг в сутки.

5. С (группа контроля) — 10 больных, принимающих Структур в дозе 1000 мг в сутки.

Также все больные были объединены в суммарные группы А (больные подгруппы А + больные подгруппы А1) и А+С (больные подгруппы А + С + больные подгруппы А1 + С).

Оценка эффективности исследуемого препарата проводилась с учетом тяжести болевого синдрома по ВАШ в мм и выраженности заболевания как по мнению врача, так и пациента по шкале Likert до назначения препарата и в динамике через 1, 3 и 6 мес от начала лечения.

Эффективность терапии Артрофооном изучали также по индексу WOMAC (версия индекса по ВАШ в мм). У всех пациентов оценивали основные показатели клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи. На скрининговом визите и по окончании исследования проводилась ЭКГ для исключения клинически значимой кардиальной патологии.

Статистическая обработка данных была выполнена с помощью программы Excel (программный пакет Microsoft Office 2003). Использовали методы описательной статистики, параметрические и непараметрические методы (определение критериев χ^2 -квадрат, Стьюдента, Манна — Уитни, точного критерия Фишера). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования оценивали как в каждой подгруппе, так и в суммарных группах. При оценке показателей боли по ВАШ в процессе

Таблица 1. Динамика средних значений боли по ВАШ в суммарных группах больных

Группа	Исходно	Боль по ВАШ, мм		
		1 мес	3 мес	6 мес
A	64,6	56,6***	49,0*	43,7**
A+C	65,3	59,2*	52,3***	42,6***
C	68,4	56,8***	51,7***	40***

Примечание. Здесь и в табл. 2: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$. Здесь и далее данные представлены как число больных.

Таблица 2. Динамика средних значений боли по ВАШ в каждой подгруппе больных

Подгруппа	Исходно	Боль по ВАШ, мм		
		1 мес	3 мес	6 мес
A+C	66,2	60,6	56**	47,4 ***
A	67,1	59,4**	51,2***	46,8***
A1	62,1	53,8**	46,7***	40,5***
A1+C	64,5	57,8	48,8***	37,9***
C	68,4	56,8***	51,7***	40***

лечения отмечена выраженная положительная динамика: уже через месяц приема препарата отмечено достоверное снижение средних показателей выраженности боли по ВАШ во всех группах больных, максимально проявившееся к 6-му месяцу лечения, составившее 32,5, 34,7 и 41,5% в суммарных группах A, A+C и группе C соответственно (табл. 1).

При детальном изучении во всех исследуемых подгруппах больных отмечалась положительная динамика показателей боли по ВАШ, наиболее значимая в подгруппах A1+C и C (снижение на 41,2 и 41,5% соответственно) (табл. 2).

лей на 64,9%, $p<0,001$) и A1+C (снижение показателей на 57,5% к 6-му месяцу лечения, $p<0,001$) (рис. 4). В подгруппах A+C и A снижение показателей составило 36,6 ($p<0,05$) и 33,3% ($p<0,001$) соответственно. В группе больных, принимающих Структур в качестве монотерапии, показатели суммарного болевого индекса WOMAC снизились на 42,6% ($p<0,001$).

В подгруппах A1 и A1+C также отмечено наибольшее снижение средних показателей функционального индекса WOMAC к 6-му месяцу лечения, составившее в подгруппе A1+C 57%, а в подгруппе A1 — 67% (рис. 5).

При анализе показателей суммарного индекса WOMAC наиболее значимая динамика выявлена в подгруппах A1 (снижение на 67,1%, $p<0,01$) и A1+C (56,9%, $p<0,01$) (рис. 6). В подгруппе пациентов A+C также отмечено снижение показателей к 6-му месяцу лечения, а именно — на 45,3% ($p<0,01$). В подгруппе A снижение показателей составило 25,5 % к 6-му месяцу лечения.

В подгруппах пациентов A, A+C и A1+C отмечено уменьшение скованности к 6-му месяцу лечения на 44,8, 48,6 и 49,5%, а в подгруппах C и A1 — на 34,7 и 34,6% соответственно, что также подтверждает хороший кли-

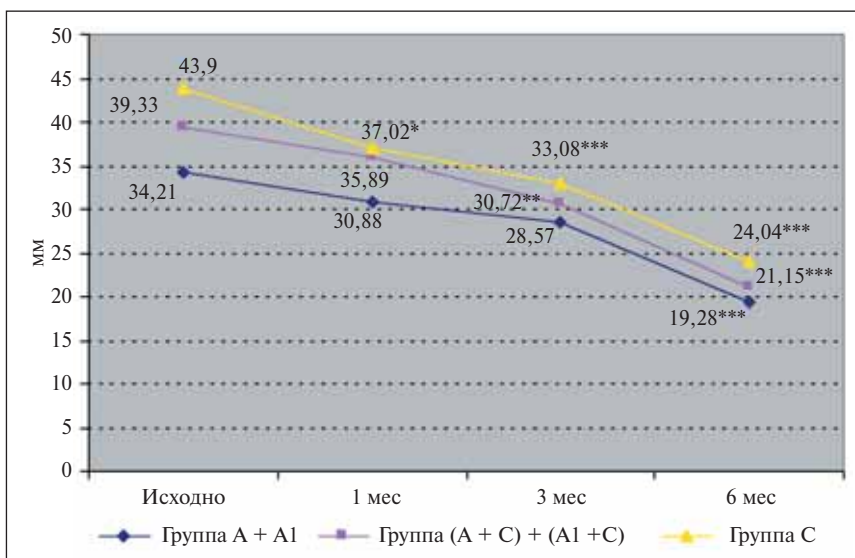


Рис. 1. Средние показатели болевого индекса WOMAC в суммарных группах A + A1, (A + C) + (A1 + C) и в группе C. Здесь и на рис. 2—7: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

нический эффект Артрофоона как в монотерапии, так и в сочетании с хондропротекторами (рис. 7).

Во всех 3 группах больных получена положительная динамика в оценке состояния здоровья как по мнению пациента, так и врача, наиболее выраженная в подгруппах пациентов A1+C и C (табл. 3), что подтверждает целесообразность сочетанного назначения Артрофоона и Структума.

В ходе исследования проводилась оценка переносимости лечения пациентом и врачом. В суммарной группе A и по оценке пациента и мнению врача к окончанию исследования регистрировалась в большинстве случаев отличная и хорошая переносимость (табл. 4). В 2 случаях у больных, принимавших в монотерапии препарат Артрофоон (подгруппа A), было отмечено нежелательное явление — изжога средней степени выраженности — потребовавшее временной отмены препарата.

Кроме того, в 1 случае потребовалась временная отмена препарата в подгруппе пациентов, принимавших Структум, в связи с диспепсией. Таким образом, в большинстве случаев отмечалась хорошая и отличная переносимость лечения препаратом Артрофоон как в комбинации с хондропротекторами, так и при монотерапии. Развившиеся нежелательные эффекты в ходе исследования не являлись серьезными и только в нескольких случаях послужили причиной временной отмены препарата.

Анализ полученных результатов позволяет судить о наиболее выраженном анальгетическом и противовоспалительном эффекте у больных, принимающих Артрофоон более 6 мес в качестве монотерапии (подгруппа A1) и в комбинации с хондропротектором (подгруппа A1+C).

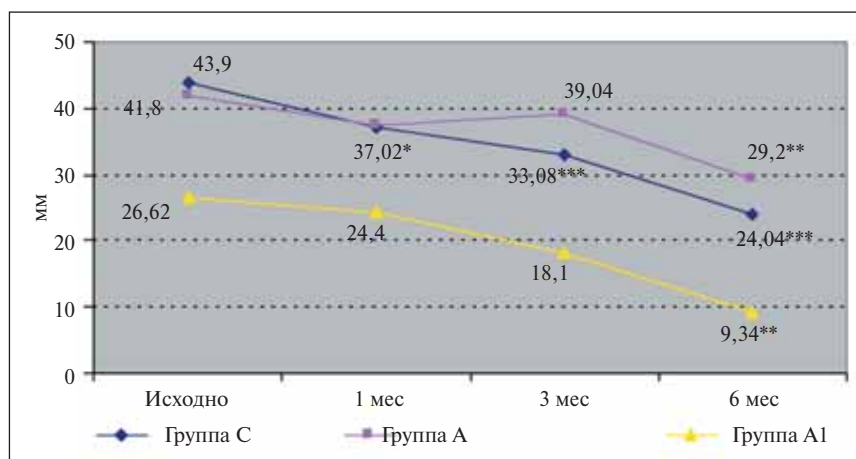


Рис. 2. Средние показатели болевого индекса WOMAC в подгруппах A1, A и в группе C

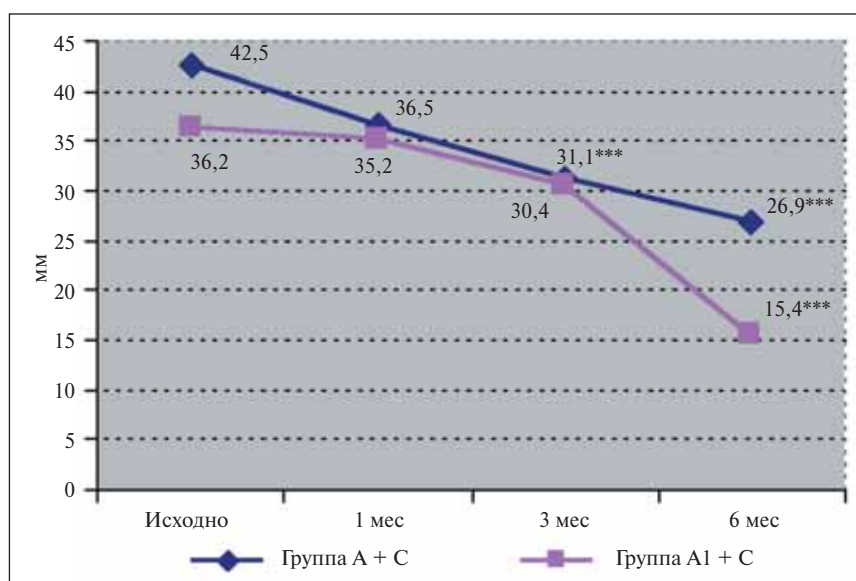


Рис. 3. Средние показатели болевого индекса WOMAC в группах больных A+C и A1+C

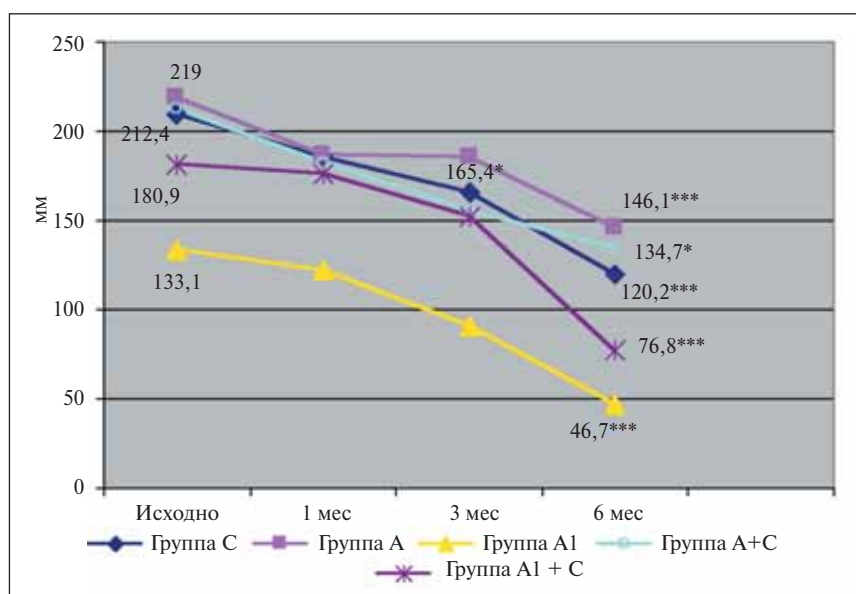


Рис. 4. Показатели суммарного болевого индекса WOMAC в исследуемых подгруппах

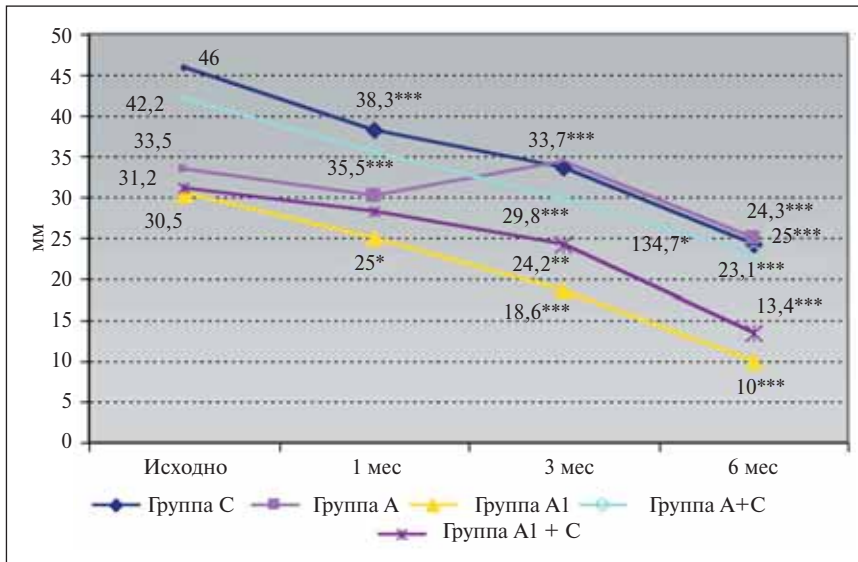


Рис. 5. Средние показатели функционального индекса WOMAC в исследуемых подгруппах

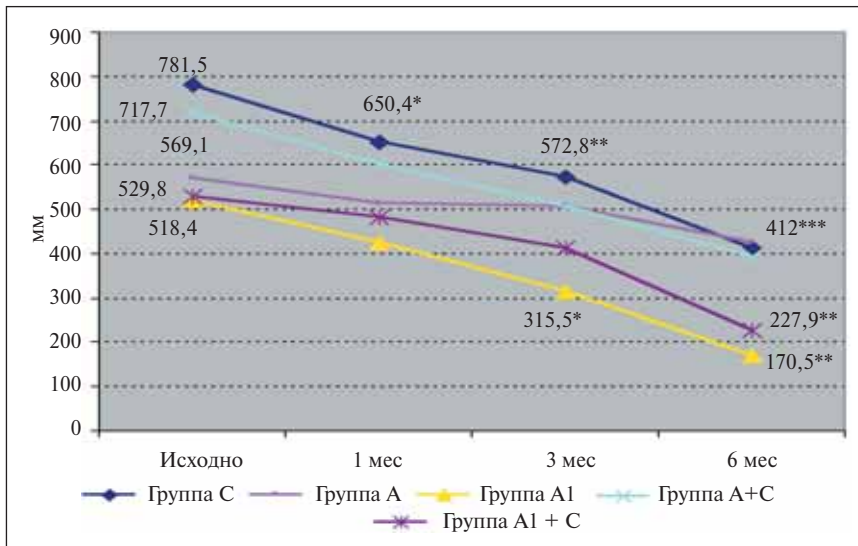


Рис. 6. Показатели суммарного индекса WOMAC в исследуемых подгруппах

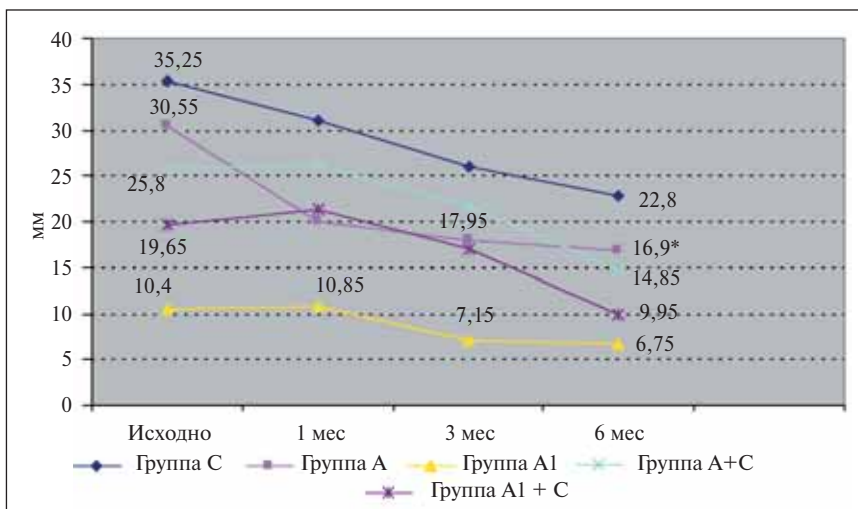


Рис. 7. Оценка утренней скованности по индексу WOMAC в исследуемых подгруппах

Выраженное снижение показателей болевого и функционального индексов WOMAC у пациентов, ранее принимавших Артрофоон, которым в дополнение был назначен Структум, следует учитывать при ведении больных с ОА, что позволяет уменьшить частоту приема НПВС.

В ходе представленного исследования подтверждены ранее полученные данные о достоверном противовоспалительном и анальгезирующем эффекте отечественного препарата Артрофоон при лечении ОА, в том числе у больных, принимающих Артрофоон в комбинации с хондропротекторами [8,10–13].

Выводы

1. Выявлено достоверное снижение показателей ВАШ у больных, принимающих Артрофоон в качестве монотерапии и в комбинации с хондропротектором (Структум), что продемонстрировало снижение средних показателей выраженности боли по ВАШ на 32,5 и 34,7% соответственно в суммарных группах пациентов (А, А + С).

2. При анализе средних показателей болевого индекса WOMAC выявлена положительная динамика во всех 3 исследуемых группах больных, преобладающая в группе пациентов, принимающих Артрофоон в комбинации со Структумом (снижение на 45,3% от исходного значения, $p < 0,01$).

3. При оценке показателей болевого индекса WOMAC наиболее значительное их снижение выявлено в суммарных группах А+С и С, составляющее к 6-му месяцу наблюдения 46,2, и 42,6% соответственно ($p < 0,001$).

4. При анализе средних и суммарных показателей функционального индекса WOMAC более всего их снижение выражено при сочетанном назначении Артрофоона и Структума на

50,5 и 50,3% соответственно, а при монотерапии Артрофооном выявлено достоверное снижение показателей к 6-му месяцу на 45,3 и 42,4% ($p < 0,001$).

5. Хороший клинический эффект Артрофоона как в монотерапии, так и в сочетании с хондропротекторами подтверждает уменьшение скованности к 6-му месяцу лечения в группах пациентов А и А+С на 42,4 и 45,4% соответственно.

6. При оценке состояния здоровья в динамике к 6-му месяцу лечения наилучшие результаты получены при сочетанном назначении Артрофоона и Струкума.

7. В большинстве случаев отмечалась хорошая и отличная переносимость лечения препаратом Артрофоон как в комбинации с хондропротекторами, так и при монотерапии. Развившиеся побочные эффекты в ходе исследования не являлись серьезными и только в нескольких случаях послужили причиной временной отмены препарата.

Заключение

Таким образом, отечественный препарат Артрофоон, являющийся представителем современного класса антиревматических средств, основанных на использовании сверхмалых доз антител к цитокинам (ФНО- α), обладает, по нашим данным, достоверным противовоспалительным и анальгезирующим эффектом при ОА, что делает

Таблица 3. Показатели состояния здоровья в суммарных группах пациентов А, А+С и в группе С, по мнению пациента и врача

Состояние здоровья	А (n=20)		Суммарная группа А + С (n=20)		С (n=10)	
	Исходно	6 мес	Исходно	6 мес	Исходно	6 мес
Оценка пациентом						
Отлично				3 (15)		2 (20)
Хорошо		13 (65)		12 (60)		3 (30)
Удовлетворительно	2 (10)	5 (25)	1 (5)	4 (20)		4 (40)
Плохо	18 (90)	2 (10)	15 (75)	1 (5)	8 (80)	1 (10)
Очень плохо			4 (20)		2 (20)	0
Оценка врачом						
Отлично				3 (15)		4 (40)
Хорошо		15 (75)		13 (65)		4 (40)
Удовлетворительно	9 (45)	5 (25)	2 (10)	4 (20)	3 (30)	2 (20)
Плохо	11 (55)		11 (55)		7 (70)	
Очень плохо			7 (35)		0	

Примечание. Здесь и в табл. 4 в скобках — процент больных.

Таблица 4. Показатели переносимости лечения в суммарных группах пациентов А, А+С и в группе С, по мнению пациента и врача

Состояние здоровья	А (n=20)		Суммарная группа А + С (n=20)		С (n=10)	
	Исходно	6 мес	Исходно	6 мес	Исходно	6 мес
Оценка пациентом						
Отлично	9 (45)	13 (65)	5 (25)	3 (30)	1 (10)	7 (70)
Хорошо	11 (55)	6 (30)	11 (55)	11 (55)	9 (90)	2 (20)
Удовлетворительно		1 (5)	4 (20)	3 (15)		1 (10)
Плохо						
Очень плохо						
Оценка врачом						
Отлично	13 (65)	16 (80)	13 (65)	13 (65)	3 (30)	6 (60)
Хорошо	7 (35)	4 (20)	7 (35)	6 (30)	7 (70)	4 (40)
Удовлетворительно				1 (5)		
Плохо						
Очень плохо						

Примечание. Здесь и в табл. 4 в скобках — процент больных.

актуальным его использование либо в качестве монотерапии, либо в составе комплексного лечения заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М., Литтерра; 2003.
- Ehrlich G.E., Khaltaev N.G. Low back pain initiative. Geneva, World Health Organization; 1999.
- Бунчук Н.В. Диагностические критерии остеоартроза коленного сустава. Consilium medicum 2002;4(8):396—9.
- Лучихина Л.В. Артроз, ранняя диагностика и патогенетическая терапия. М., НПО «Медицинская энциклопедия»; 2001.
- Алиханов Б.А. Артрофоон в лечении остеоартроза. Клин геронтол 2004;10(12):63—6.

- Maini R.N., Taylor P.C. Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis. Annu Rev Med 2000;51:207—29.
- Brandt K. Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis. 2nd Ed. Professional Communications Inc.; 2000.
- Мазуров В.И. Артрофоон в лечение ревматоидного артрита и остеоартроза. Методические рекомендации. СПб., ВМА; 2005.
- Эпштейн О.И., Штарк М.Б., Дыгай А.М. и др. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. М., Издательство РАМН; 2005.
- Алиханов Б.А. Опыт длительного

применения сверхмалых доз антител к фактору некроза опухоли- α при остеоартрозе: эффективность и переносимость. Клиницист 2007;(4):62—7.

- Камкина Л.Н., Соколова Л.Р. Эффективность лечения препаратом Артрофоон больных остеоартрозом. Урал мед журн 2006;(1):24—8.
- Хитров Н.А. Периартрит плечевого сустава: варианты течения и лечение Артрофооном. Тер арх 2007; 79(5):40—6.
- Бадокин В.В., Корсакова Ю.Л. Терапевтическая активность и безопасность артрофоона при псориатическом артрите. Consilium medicum 2006;8(8):126—30.