

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АДГЕЛОН ПРИ ГОНАРТРОЗЕ

Балабанова Р. М., Виноградова И.Б., Иванова О.Н, Катушева А.К., Сайковский Р.С, Сороцкая В.Н., Терещенко Н.М, Чичасова Н.В., Якушин С.С.

ГУ Институт ревматологии РАМН; Кафедра ревматологии ММА им. И.М.Сеченова; Тульская областная больница; Ульяновская областная больница; Воронежский областной ревматологический центр; Клиническая больница №83. г. Москва; Рязанский Государственный Медицинский Университет им.И.П.Павлова; Городская поликлиника №164 г.Москва

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, периартикулярных тканях, что подтверждается инструментальным обследованием пациентов – сонографии, рентгенографии.

Ранняя стадия ОА, как правило, бессимптомна, но при современных методах исследования (МРТ) выявляют воспаление и отечность периартикулярных тканей и костных структур.

Последние данные, касающиеся патогенеза ОА, свидетельствуют об участии в процессах деградации хряща и субхондральной кости матричных металлопротеиназ. оксида азота, провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО α 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 хондроитина и/или глюкозами на сульфата (1,2,3,4). Учитывая нарушение конгруэнтности суставов, особенно коленных, широко используются 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.И. 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. рИ 4,6, обладает биологической активностью в сверхмалых дозах, не подвержен действию протеолигических ферментов.

Эффекты сверхмалых концентраций (10^{-13} — 10^{-7} 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^{-5} 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. *полимодалная* 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. **Т.о., 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. П.П. Приорова на модели механического повреждения суставного 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, что сопровождалось улучшением функции сустава (9).

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности Адгелона и влияния на качество жизни у больных с гонартрозом не только 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 преимущественно лица женского пола (n=62) в возрасте от 37 до 78 лет (средний $58,3 \pm 9,6$), удовлетворяющих диагностическим критериям ОА коленных суставов АСР, имеющих в основном II (48) и III (26) рентгенологическую стадию по Kellgren-Lawrence с выраженным болевым синдромом (более 40 мм по ВАШ).

Длительность гонартроза в среднем составила 7.5 ± 4.5 лет. Среди сопутствующих заболеваний, имевших место у 57 пациентов, с наибольшей частотой 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%), ХОБЛ (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 пациенты 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 дважды в неделю, на курс – 6 ампул. Для оценки последствия препарата пациенты наблюдались еще 2

Эффективность терапии оценивали по общепринятым критериям оценки препаратов для лечения ОА: индексы WOMAC, Лекена, опросник качества жизни SF-36 v2. потребности 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 исследования

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 (табл. 1). 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 $97.1 \pm 50,6$ до $65,2 \pm 50,6$ мин.

Функциональный индекс Лекена, отражающий в основном состояние коленных суставов, снизился с $12.7 \pm 3,6$ до 10.5 ± 3.3 к концу курса лечения, а к 12 неделе достиг $9,3 \pm 3.3$ (рис.2).

Позитивный анальгетический эффект Адгелона способствовал возможности снижения дозы НПВП. Т.к. пациенты принимали различные НПВП, то анализировалась суммарная недельная доза НПВП по усредненному показателю, показавшая достоверное его снижение 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, его психическое состояние (депрессию, тревогу и др.). Наблюдение за больными прошедшими курс лечения Адгелоном 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 имело место 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, у 56,1% отмечен хороший эффект и у 41,1 % – удовлетворительный.

В исследовании не зарегистрировано ни одного нежелательного эффекта, переносимость Адгелона была хорошей в 71,2% случаев и удовлетворительной – 28,7%.

Заключение

Курс терапии препаратом Адгелон при гонартрозе приводит к значительному уменьшению болевого синдрома, улучшению функциональной активности больных, улучшению качества их жизни и хорошо переносится, что позволяет рекомендовать Адгелон для лечения больных с гонартрозом I—III стадии. Необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения механизма действия препарата.

Литература

1. Алексеева Л.И. Остеоартроз. В кн. Ревматология. Национальное руководство. 2008. 573-588.
2. Алексеева Л.И., Архангельская Г.С. Давыдова А.Ф. и соавт. Отдаленные результаты применения Структума. Тер.архив. 2003.75.82-86.
3. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Беневоленская Л.И. и соавт. Перспективы комбинированной хондропротективной терапии остеоартроза. Результаты открытого рандомизированного исследования препарата Артра. Научно-практ. ревмат.. 2004. 4,77-79.
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., Raynanld J.P., Rich E. Basic principles in Osteoarthritis treatment. Osteoarthritis. Clinical and Experimental Aspects. Springer. 1999. 356-370.
6. Справочник Видаль, 2008, Б-201.
7. Адгелон. Сборник материалов ЗАО ПП «Эндо-фарм-А». 2005.
8. Бурлакова Е.Б., Конрадов А.А., Мальцева Е.Л. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов.
9. Неверкович А.С. Оценка эффективности применения фармпрепаратов Адгелон и Неотон при механических повреждениях суставного хряща. Автореф. дисс.к.м.н. М.. 1998.

Таблица. Динамика показателей индекса WOMAC и Лекена при терапии Адгелонем больных с гонартрозом (n=76) mean±SD

Индекс WOMAC	Визиты			p 1-3
	1	2	3	
боль	247,7±101,2	203,8±109,4	195,1±97,8	0,005
функции	932,8±355,2	821,4±368,3	760,4±335,8	0,012
скованность	97,1±50,6	84,1±48,9	65,2±50,4	0,0007
суммарно	1277,6±492,2	1116,0±510,1	1020,8±469,1	0,007
Индекс Лекена	12,7±3,6	10,5±3,3	9,3±3,3	0,0001

Рисунок 1. Динамика показателя WOMAC (сумм.) на фоне терапии Адгелонем

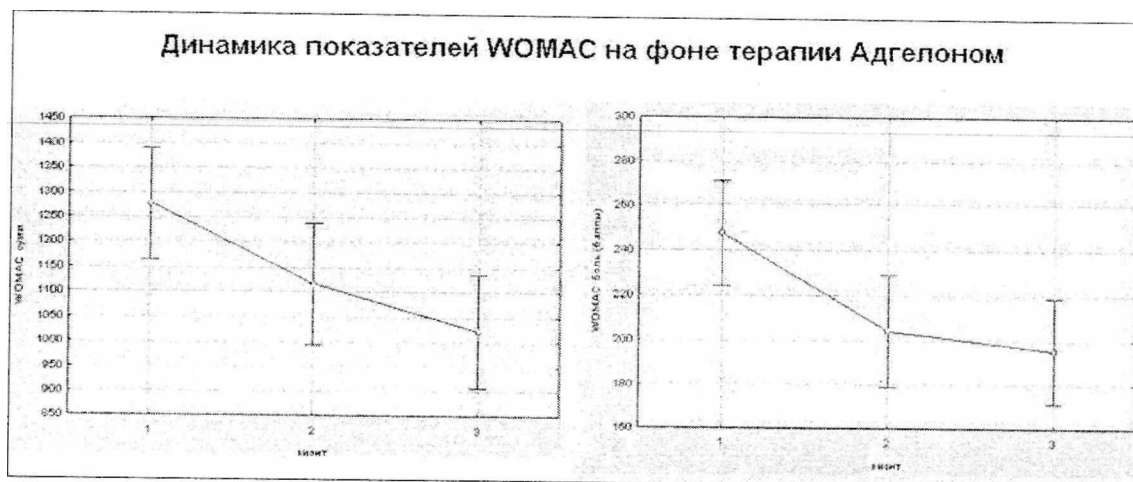


Рисунок 2. Динамика показателя Лекена на фоне терапии Адгелонем

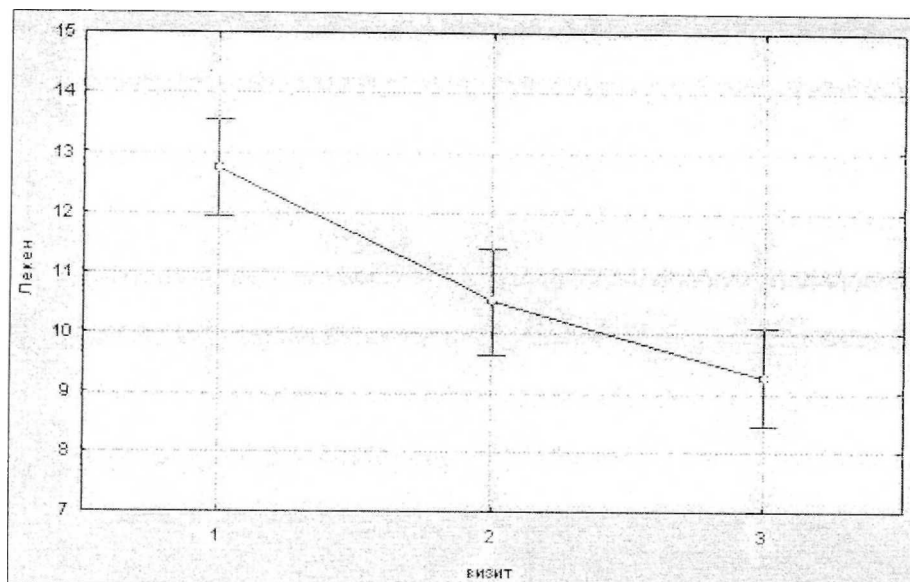


Рисунок 3. Динамики показателей PCS и MCS больных гонартрозом на фоне терапии Адгелоном

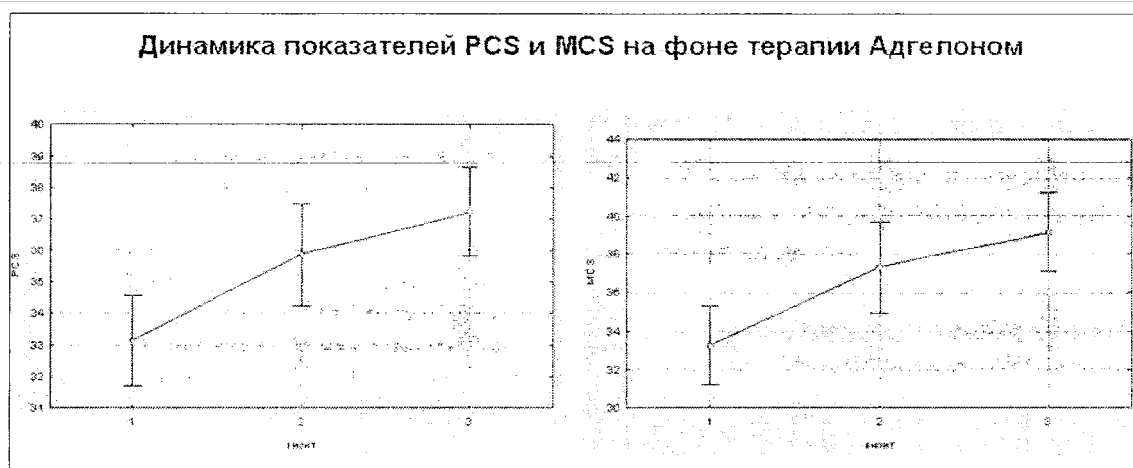
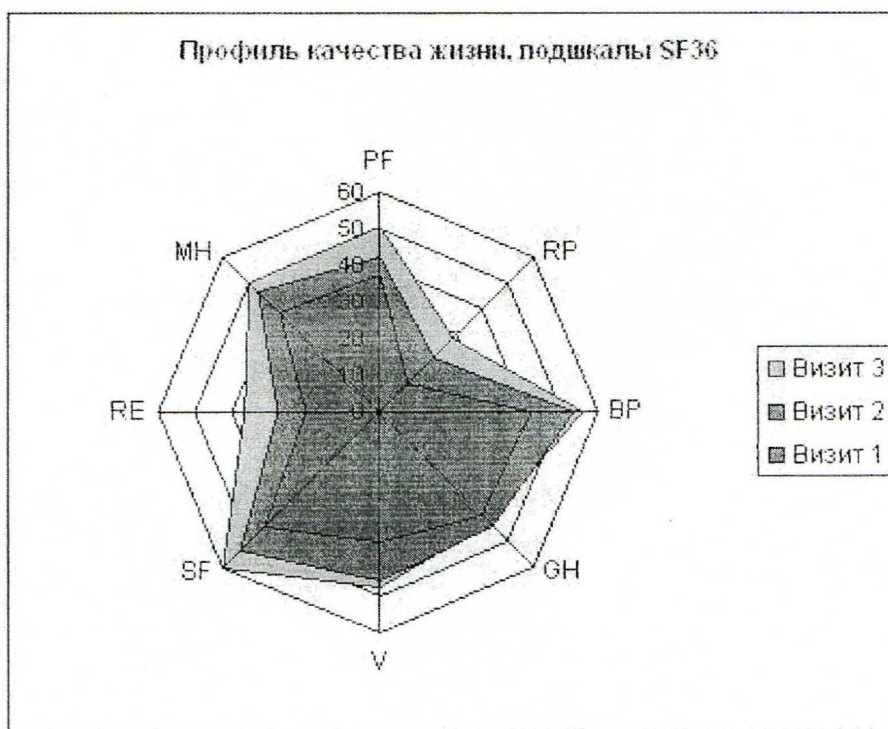


Рисунок 4. Профиль качества жизни больных гонартрозом на фоне терапии Адгелоном



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

РЕЗЮМЕ

Представлены результаты лечения 76 больных гонартрозом отечественным препаратом Адгелон, представляющего собой гликопротеин, обладающий биологической активностью в сверхмалых дозах. Индекс WOMAC, функциональный индекс Лекена и данные опросника качества жизни SF-36 свидетельствуют о наличии анальгетического эффекта и улучшении качества жизни после курса 6 внутрисуставных инъекций Адгелона. Последующие 2 месяца наблюдения показали наличие последующего эффекта препарата.