

DOI: 10.17238/issn2072-3180.2018.6.33-37

УДК: 616.72-007.248

© Каплунов О.А., Каплунов К.О., 2018

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЛФЛУТОПА У ПАЦИЕНТОВ С РАННЕЙ СТАДИЕЙ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО И ИДИОПАТИЧЕСКОГО ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННОГО СУСТАВА

О.А. КАПЛУНОВ^{1,2,a}, К.О. КАПЛУНОВ^{1,b}

¹ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, 400131, Россия

²Центр ортопедии и травматологии, ФГБУЗ Волгоградский медицинский клинический центр ФМБА России, Волгоград, 400079, Россия

Резюме: В статье рассматриваются вопросы обоснованности и эффективности применения хондропротектора Алфлутопа при лечении больных с начальными стадиями посттравматического и идиопатического остеоартроза коленного сустава. Целью исследования было оценить эффект применения Алфлутопа (в составе комплексной терапии) в отношении функционального статуса пораженного сустава на 14-й день наблюдения в сравнении с использованием препаратов гиалуроновой кислоты.

Проведено открытое исследование сочетанной консервативной терапии двух пулов амбулаторных пациентов (n=65) с начальными стадиями гонартроза (I-II степени по классификации Келлгрена-Лоуренса) за период 2017-2018 гг. с предметной оценкой артикулярной компоненты лечения. В группе сравнения использовалась комбинация НПВП + миорелаксант центрального действия + дериваты гиалуроновой кислоты, в основной группе третьим компонентом использовался Алфлутоп. В результате изучения клинической эффективности предложенных схем терапии у пациентов с преобладанием артритического компонента заболевания установлены позитивные результаты медикаментозной терапии в обеих группах наблюдения. К концу исследования амплитуда движений и выраженность болевого синдрома продемонстрировали статистически значимые позитивные изменения, а показатель выраженности синовита и лабораторные данные оказались недостоверно различными. Учитывая лучшие фармакоэкономические показатели терапии в основной группе, применение Алфлутопа в качестве хондропротектора расценено вполне оправданным. Ни один из пациентов не был исключен из исследования, все больные перенесли проведенный курс терапии удовлетворительно, нежелательных явлений не возникло.

Ключевые слова: остеоартроз, гонартроз, хондропротекторы, Алфлутоп.

THE EXPERIENCE WITH ALFLUTOP IN PATIENTS WITH EARLY POSTTRAUMATIC AND IDIOPATHIC OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE

KAPLUNOV O.A.^{1,2,a}, KAPLUNOV K.O.^{1,b}

¹The Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, 125993, Russia

²S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, 125284, Russia

Abstract: The article deals with the validity and effectiveness of the use of chondroprotector Alflutop in the treatment of patients with the initial stages of post-traumatic and idiopathic osteoarthritis of the knee joint. The aim of the study was to evaluate the effects of Alflutop (as part of complex therapy) on the functional status of the affected joint at 2 week of follow-up compared with the use of hyaluronic acid preparations.

The open study of the combined conservative therapy of two pools of outpatient patients (n=65) with initial stages of gonarthrosis (I-II degree according to the Kellgren-Lawrence classification) for the period from 2017 to 2018 with a subject assessment of the articular component of the treatment was conducted. In the comparison group, the combination of NSAIDs + Central action muscle relaxant + sodium hyaluronate was used, in the main group Alflutop was used. As a result of the study of the clinical efficacy of the proposed therapy regimens in patients with a predominance of the arthritic component of the disease, positive results of drug therapy in both groups of observation were established. By the end of the study, the amplitude of movements and the severity of the pain syndrome showed statistically significant positive changes, and the severity of synovitis and laboratory data were unreliable. Taking into account the best pharmaco-economic parameters of therapy in the main group, the use of Alflutop as a chondroprotector is more justified. None of the patients was excluded from the study, all patients underwent a course of therapy satisfactorily, no adverse events occurred.

Key words: osteoarthritis, gonarthrosis, chondroprotectors, Alflutop.

^a E-mail: volortho@mail.ru

^b E-mail: volortho@mail.ru

Введение

Остеоартроз (ОА) — гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц [1]. Заболевание представляет собой важную медико-социальную и экономическую проблему в связи с широким распространением (6,43% в популяции), коррелирует с возрастом и достигает максимальных значений 13,6% у лиц старше 45 лет со значительным ухудшением качества их жизни из-за постоянного болевого синдрома, а также высокой инвалидизации [2].

Несмотря на высокую негативную значимость патологии, современных и исчерпывающих регламентирующих документов по оказанию медицинской помощи при ОА не разработано. Существующий стандарт оказания помощи больным с гонартрозом от 2012 года предписывает использовать лишь симптоматические препараты (НПВП, антигистаминные, опиоидные анальгетики), при этом этиопатогенетическая терапия не указана [3]. Поэтому практикующие доктора используют в своей работе клинические рекомендации и протоколы лечения больных с ОА [4]. Согласно этим документам общепринятой является схема лечения, предусматривающая 3 последовательных этапа:

1) Нефармакологические методы: изменение образа жизни, снижение избыточного веса, выполнение физических упражнений, применение ортопедических изделий, физиотерапевтическое и санаторно-курортное лечение.

2) Лекарственная терапия: НПВП (парацетамол, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, ацеклофенак и другие), опиоидные анальгетики (трамадол) при неэффективности НПВП, внутрисуставное введение ГКС (метилпреднизолон или триамцинолон), хондропротекторы (хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, дериваты гиалуроновой кислоты, корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани природного происхождения), ингибитор интерлейкина 1 – диациреин, неомыляемые соединения авокадо и сои (НСАС) – пиаскледин.

3) Хирургическое лечение – эндопротезирование.

Первые неспецифические симптомы ОА (боль, ограничение объема движений) появляются еще при отсутствии рентгенологических изменений сустава и обусловлены, вероятно всего, мышечным спазмом. Ранее нами была продемонстрирована целесообразность включения миорелаксантов центрального действия в схему комплексной консервативной терапии ОА крупных суставов, особенно на начальных этапах патологии [5,6,7].

Цель исследования – изучить эффективность сочетанного применения Алфлутопа, НПВП и миорелаксанта цен-

трального действия в отношении боли и функционального статуса пораженного сустава на 14-й день терапии по сравнению с аналогичной схемой, где в качестве хондропротективной альтернативы используется гиалуронат натрия.

Материал и методы

Проведено открытое исследование комплексной консервативной терапии амбулаторных пациентов с начальными стадиями гонартроза (I-II степени по классификации Келлгрена-Лоуренса) за период с 2017 по 2018 годы с предметной оценкой артикулярной компоненты лечения. Все необходимые критерии, позволяющие проводить подобные клинические исследования, были выполнены в полном объеме [8]. Результаты терапии оценивались в течение 14-ти дней. Консервативное лечение заключалось в сочетанном приеме оригинальных препаратов из разных фармакологических групп: представителем НПВП был выбран ацеклофенак в форме таблеток в дозе 200 мг/сутки в два приема, из группы пероральных миорелаксантов центрального действия – толперизон в дозе 150 мг/сутки в три приема. Хондропротектором в группе сравнения был избран 1,5% раствор гиалуроната натрия (30 мг) в форме натриевой соли гиалуроновой кислоты (двукратная внутрисуставная инъекция); в основной группе с целью хондропротекции использовался Алфлутоп по 1 мл внутрисуставно через сутки, всего 7 инъекций. Учитывая относительно длительное применение НПВП, с целью гастропротекции все больные принимали перорально омепразол по 20 мг 2 раза в сутки в течение всего курса терапии.

При разработке критериев включения/исключения учитывался зарубежный опыт проведения подобных исследований [9,10].

Критерии включения:

- амбулаторные больные любого пола в возрасте старше 30 лет;
- подтвержденный ОА коленного сустава I и II степени по классификации Келлгрена-Лоуренса (как минимум одно рентгенографическое подтверждение диагноза в течение 3-х месяцев до включения в исследование), протекающий с периодами выраженного обострения, чаще сезонного, явлениями стойкого синовита, умеренными воспалительными изменениями в гемограмме (лейкоцитоз до $11 \times 10^9/\text{л}$ без сдвига лейкоцитарной формулы, ускорение СОЭ до 20-35 мм/час, повышение СРБ на 1-3 мг/л).

Критерии исключения:

- больные со специфическим генезом патологии (вторичный ОА);
- ОА III-IV степени по классификации Келлгрена-Лоуренса или чрезмерная варусная/вальгусная деформация коленного сустава, слабость связок или нестабильность менисков;
- применение местных ГКС-препаратов в течение до 3 месяцев перед началом исследования или во время его проведения;

- артропластика или иное хирургическое вмешательство на коленном суставе в течение до 6 месяцев перед началом исследования;
- получение физиотерапии во время исследования и/или в течение трех месяцев перед его началом;
- сопутствующий тяжелый остеоартрит тазобедренного сустава или других суставов, который может помешать участию в исследовании;
- боль в коленном суставе, вызванная чем-либо помимо ОА коленного сустава (например, в результате болезни Педжета);
- больные, имеющие противопоказания (НПВП-гастропатии, язвенная болезнь желудка и 12-ти перстной кишки в анамнезе) или непереносимость к препаратам комплексной схемы терапии.

В качестве хондропротектора был выбран Алфлутоп – препарат, активным компонентом которого является биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы. Концентрат содержит мукополисахариды (хондроитин сульфат), аминокислоты, пептиды, ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка. Алфлутоп предотвращает разрушение макромолекулярных структур нормальных тканей, стимулирует процессы восстановления в интерстициальной ткани и ткани суставного хряща, что объясняет его обезболивающее действие. Противовоспалительное действие и регенерация тканей основаны на угнетении активности гиалуронидазы и нормализации биосинтеза гиалуроновой кислоты. Оба эти

эффекта синергичны и обуславливают активацию восстановительных процессов в тканях (в частности, восстановление структуры хряща). Применяется у взрослых при следующих состояниях и заболеваниях: первичный и вторичный остеоартроз различной локализации (коксартроз, гонартроз, артроз мелких суставов); остеохондроз; спондилез. Противопоказан при повышенной чувствительности к компонентам препарата, беременности, в период грудного вскармливания и в детском возрасте до 18 лет (из-за отсутствия клинических данных у данной категории пациентов).

Оценка эффективности терапии проводилась по клиническим, параклиническим и лабораторным критериям. Клинически констатировали изменение объема движений больного сустава (амплитуда в градусах) и динамику синовита по данным УЗИ. Динамика болевого синдрома оценивалась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Все критерии (за исключением УЗИ) изучали перед началом лечения, на 14-й день от начала терапии. Оценка неспецифического воспалительного процесса проводилась по показателям СОЭ и СРБ.

В исследование были включены 2 пула участников, при этом все больные выполнили программу исследования. В группу сравнения вошли 32 больных, которым, как указывалось выше, назначались НПВП + миорелаксант центрального действия + гиалуронат натрия. Вторая (основная) группа была сформирована из больных (n=33), которым вместо дериватов гиалуроновой кислоты назначали Алфлутоп (табл. 1).

Таблица 1

Общая характеристика исследуемого контингента больных (n=65)

Группы пациентов	Пол		Степень ОА		Возраст (лет)					Давность заболевания (лет)				Всего
	Жен.	Муж	1	2	30-39	40-49	50-59	60-69	70 и более	1-3	3-5	5-10	11 и более	
Сравнения	19	13	10	22	4	6	12	9	1	4	13	12	3	32
Основная	22	11	11	22	1	7	14	11	0	3	14	12	4	33
Итого...	41	24	22	44	5	13	26	20	1	7	27	24	7	65

Как видно из таблицы 1, в обеих группах пациентов преобладали женщины в возрасте 50-59 лет с давностью заболевания 3-5 лет, второй стадией дегенеративного процесса и выраженной фазой его обострения.

Результаты и их обсуждение

При поступлении у исследуемых пациентов были отмечены следующие уровни исходных характеристик (табл. 2, 3).

Как видно из таблиц 2 и 3, существенных, статистически значимых отличий исследуемых критериев в группах больных не обнаружено.

Динамика критериев эффективности терапии в группе сравнения представлена на рис. 1.

Таблица 2

Клинические показатели исследуемых критериев при поступлении

Группы	Амплитуда движений (градусы)		Синовит (по данным УЗИ)		
	сгибание	разгибание	отсутствует	умеренный	выраженный
Сравнения	77±2,3	174±5,9	3	20	9
Основная	77±4,8	167±5,6	4	21	8
t-критерий Стьюдента (p≥)	0,1				

Таблица 3

Параклинические и лабораторные показатели исследуемых критериев при поступлении

Группы	Оценка боли (ВАШ, мм)	Лабораторные показатели	
		СОЭ (мм/ч)	СРБ (мг/л)
Сравнения	74+11	21+6	6+1
Основная	71+13	22+7	7+2
t-критерий Стьюдента (p≥)	0,1		

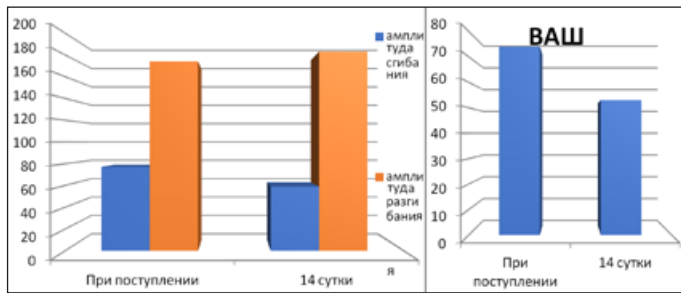


Рис. 1. Динамика амплитуды движений и выраженности боли в процессе лечения в группе сравнения

У больных группы сравнения (n=32) прибавка амплитуды сгибания и разгибания в коленном суставе имели статистически значимый рост ($18,1 \pm 3^\circ$ и $9 \pm 1^\circ$, соответственно, $p < 0,05$), общий объем прироста амплитуды составил $27,1 \pm 2^\circ$ ($p < 0,001$). Значение индекса боли по шкале ВАШ суммарно снизилось на 21 мм ($p < 0,05$). При этом выраженность синовита и лабораторные критерии при наличии позитивной динамики не всегда имели статистическое подтверждение позитивных перемен (табл. 4).

Таблица 4

Динамика клинико-лабораторных критериев эффективности терапии в группе сравнения

	Отсутствие синовита	Умеренный синовит	Выраженный синовит	СОЭ	ЦРБ
При поступлении	3	20	9	21	6
14-е сутки терапии	4	23	5	19	5
t-критерий Стьюдента (p≤)	0,1		0,05	0,1	

Схожие тенденции изменения исходных параметров мы наблюдали и в основной группе (рис. 2, табл. 5).

У больных основной группы (n=33) прибавка амплитуды сгибания и разгибания в пораженном суставе имела статистически значимый рост ($21 \pm 3^\circ$ и $12 \pm 1^\circ$, соответственно, $p < 0,05$), общий объем прироста амплитуды составил $32 \pm 2^\circ$ ($p < 0,001$). Значение индекса боли по шкале ВАШ суммарно снизилось на 22 мм ($p < 0,05$). При этом изменения выражен-

ности синовита и лабораторных критериев при наличии позитивной динамики также не всегда были статистически достоверными.

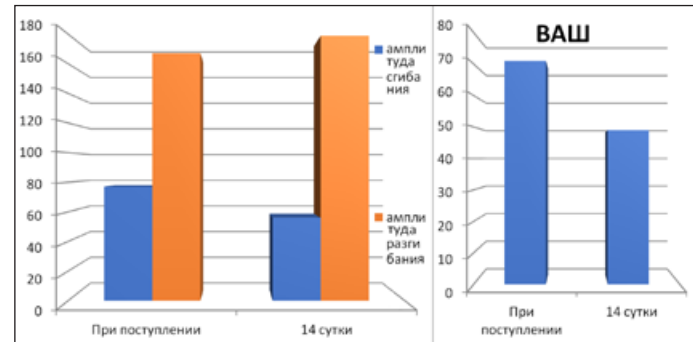


Рис. 2. Динамика амплитуды движений и выраженности боли в процессе лечения в основной группе

Таблица 5

Динамика клинико-лабораторных критериев эффективности терапии в основной группе

	Отсутствие синовита	Умеренный синовит	Выраженный синовит	СОЭ	ЦРБ
При поступлении	4	21	8	22	7
14-е сутки терапии	7	20	6	20	6
t-критерий Стьюдента (p≤)	0,05	0,1			

Ни один из пациентов не был исключен из исследования, все больные перенесли проведенный курс терапии удовлетворительно, нежелательных явлений не возникло.

Таким образом, к концу наблюдения в обеих группах пациентов все исследуемые критерии имели позитивную динамику по сравнению с исходными значениями: амплитуда движений в пораженном суставе и выраженность болевого синдрома продемонстрировали статистически значимые изменения, а изменения выраженности синовита и лабораторные показатели оказались недостоверными.

Необходимо отметить, что с точки зрения фармакоэкономических показателей схема консервативной терапии с включением в качестве хондропротектора препарата Алфлутоп существенно превосходит таковые при использовании дериватов гиалуроновой кислоты. Так курсовая стоимость терапии Алфлутопом по данным сервиса Apteka.ru составляет около 3 тыс. руб., при этом двукратная инъекция 1,5% раствора натрия гиалуроната в оба сустава будет стоить пациенту не менее 20 тыс. руб. Отсюда можно заключить, что применение Алфлутопа в качестве хондропротектора является вполне оправданным в сравнении с дериватами гиалуроновой кислоты с точки зрения фармакоэкономики.

Выводы

1. При выборе тактики консервативного лечения пациентов с начальными стадиями гонартроза на амбулаторном этапе следует выделять категорию больных с преобладанием в клинической картине фазы обострения по типу артритической, характеризующейся стойким синовитом и воспалительными лабораторными изменениями.

2. В обеих группах пациентов клинические критерии имели позитивную динамику по сравнению с исходными значениями: амплитуда движений в пораженном суставе и выраженность болевого синдрома продемонстрировали статистически значимые изменения.

3. При определении выраженности эффекта предлагаемых схем амбулаторного лечения начальных степеней посттравматического и идиопатического гонартроза оценка сонографической динамики синовита и лабораторных показателей воспаления не является доказательной.

4. Применение Алфлутопа в качестве хондропротектора является не менее эффективным в сравнении с дериватами гиалуроновой кислоты, а с точки зрения фармакоэкономики – более оправданным.

Список литературы

1. **Алексеева Л.И., Насонов Е.Л.** Национальные рекомендации по ведению больных с ОА. Официальный сайт ФГБУН «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (дата обращения 10.10.2018) <http://rheumatology.ru>
2. **Эрдес Ш.Ф. [и др.]** Распространенность суставного синдрома в России / Ш.Ф. Эрдес, Е.А. Галушко, Д.И. Бизоркина [и др.] // Научно-практическая ревматология: тез. докл. IV съезда ревматологов России. Казань, 2005. С. 146.
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 года N 1498н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при гонартрозе и сходных с ним клинических состояниях» (дата обращения 10.10.2018)
4. **Клинический Протокол.** Остеоартроз. (дата обращения 10.10.2018). <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%BE%D0%B0%D1%80%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%B7/14512>
5. **Каплунов О.А.** Опыт применения толперизона в комплексной консервативной терапии остеоартроза тазобедренного сустава / О.А. Каплунов, К.О. Каплунов, Е.Ю. Некрасов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017. № 11. С. 51-55.
6. **Каплунов О.А.** Применение ацеклофенака (Аэртала) в амбулаторной практике травматолога-ортопеда / О.А. Каплунов, К.О. Каплунов, Е.Ю. Некрасов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017. № 12. С. 103-106.
7. **Каплунов О.А.** Эффективность сочетанного применения ацеклофенака и толперизона у больных с остеоартрозом коленного сустава / О.А. Каплунов, К.О. Каплунов, Е.Ю. Некрасов // Эффективная фармакотерапия. 2018. № 4. С. 10-15.
8. **Каплунов К.О.** Частные вопросы социологии медицины. Saarbrücken: LAP LAMBERT. 2017. 153 с.
9. **Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP.** Osteoarthritis: an update

with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011, 377, pp. 2115–26

10. **Pereira D, Peleteiro D, Araujo J et al.** The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthr. Cartilage*, 2011, 19, pp. 1279–85.

References

1. **Alekseeva LI, Nasonov EL.** Nacional'nye rekomendacii po vedeniju bol'nyh s OA. Oficial'nyj sajt FGBUN «Nauchno-issledovatel'skij institut revmatologii im. V.A. Nasonovoj» (data obrashhenija 10.10.2018) (in Russ.). <http://rheumatology.ru>
2. **Jerdes ShF. [i dr.]** Rasprostranennost' sustavnogo sindroma v Rossii / ShF Jerdes, EA Galushko, DI Bizorkina [i dr.]. Nauchno-prakticheskaja revmatologija: tez. dokl. IV sezda revmatologov Rossii. Kazan, 2005. p. 146 (in Russ.)
3. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 24 dekabrja 2012 goda N 1498n «Ob utverzhdenii standarta pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshhi pri gonartroze i shodnyh s nim klinicheskikh sostojanijah» (data obrashhenija 10.10.2018) (in Russ.). <http://docs.cntd.ru/document/499001004>
4. **Klinicheskij Protokol.** Osteoartroz. (data obrashhenija 10.10.2018). <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%BE%D0%B0%D1%80%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%B7/14512>
5. **Kaplunov O.A., Kaplunov K.O., Nekrasov E.Yu.** Opyt primeneniya tolperizona v kompleksnoj konservativnoj terapii osteoartroza tazobedrennogo sustava. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*, 2017, No. 11, pp. 51-55.
6. **Kaplunov O.A., Kaplunov K.O., Nekrasov E.Yu.** Primeneniye atseklofenaka (Aertala) v ambulatornoj praktike travmatologa-ortopeda. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*, 2017, No. 12, pp. 103-106.
7. **Kaplunov O.A., Kaplunov K.O., Nekrasov E.Yu.** Effektivnost sochetannogo primeneniya atseklofenaka i tolperizona u bolnykh s osteoartrozom kolennogo sustava. *Effektivnaya farmakoterapiya*, 2018, No. 4, pp. 10-15.
8. **Kaplunov K.O.** Chastnyye voprosy sotsiologii meditsiny. Saarbrücken: LAP LAMBERT. 2017. 153 s.
9. **Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP.** Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011, 377, pp. 2115–26
10. **Pereira D, Peleteiro D, Araujo J et al.** The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthr. Cartilage*, 2011, 19, pp. 1279–85.

Сведения об авторах

Каплунов О.А. – Д.м.н. проф.
Каплунов К.О. – к.м.н.

Information about the authors

Kaplunov O.A. – MD Prof.
Kaplunov K.O. – Ph.D.