

# ОПЫТ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ СВЕРХМАЛЫХ ДОЗ АНТИТЕЛ К ФАКТОРУ НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- $\alpha$ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ

**Б.А. Алиханов**

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

*Контакты:* Багдади Абумуслимович Алиханов [alikhnovba@rambler.ru](mailto:alikhnovba@rambler.ru)

Оценены клиническая эффективность и безопасность длительного (6 мес — 2 года) приема различных доз Артрофоона (сверхмалых доз антител к фактору некроза опухоли- $\alpha$ ) у больных остеоартрозом. Отмечено положительное влияние Артрофоона на суставные и клинико-лабораторные показатели больных остеоартрозом при отсутствии существенных побочных эффектов. Обращено внимание на медленное развитие эффекта Артрофоона с максимальной выраженностью противовоспалительного действия к концу 3-го месяца приема препарата. Эффект сохранялся до двух лет при продолжении приема Артрофоона. Установлено, что оптимальная лечебная доза препарата составляет 8 таблеток в сутки, поддерживающая — 2—4 таблетки в сутки.

**Ключевые слова:** *остеоартроз, фактор некроза опухоли, Артрофоон, нестероидные противовоспалительные препараты*

## EXPERIENCE IN USING LONG ULTRA-LOW DOSES OF ANTIBODIES TO TUMOR NECROSIS FACTOR- $\alpha$ IN OSTEOARTHRISIS: EFFICIENCY AND TOLERABILITY

**B.A. Alikhanov**

*Department of Rheumatology, Moscow State Medical Stomatological University;  
Department of Faculty Therapy, Maimonid State Classical Academy, Moscow*

The clinical effectiveness and safety of long-term (6-month-to-2-year) use of various doses of arthrofoone (very-small dose antibodies to tumor necrosis factor- $\alpha$ ) were evaluated in patients with osteoarthritis. The agent was found to have a positive effect on articular and clinical laboratory parameters in patients with osteoarthritis, without causing significant side effects. Emphasis is laid on the fact that arthrofoone slowly develops an effect, by maximally showing an anti-inflammatory activity by the end of the third month of its use. The effect was retained as long as 2 years when arthrofoone therapy was continued. The optimum therapeutic dose of the agent has been established to be 8 tablets daily; its maintenance dose is 2—4 tablets daily.

**Key words:** *osteoarthritis, tumor necrosis factor- $\alpha$ , arthrofoone, nonsteroidal anti-inflammatory drugs*

Остеоартроз (ОА) — распространенное хроническое заболевание, частота которого увеличивается с возрастом. ОА — хроническое прогрессирующее заболевание суставов неизвестной этиологии, при котором в патологический процесс вовлекаются гиалиновый хрящ, субхондральная кость, синовиальная оболочка и другие структуры сустава (внутрисуставные связки, суставная капсула и прилежащие к суставу мышцы и сухожилия) [1—4].

В патогенезе ОА имеют значение наследственный фактор, эндокринные, метаболические, сосудистые расстройства, ортопедо-статические нарушения, ожирение, хроническая микротравматизация, токсические и инфекционно-токсические

воздействия, иммунологические изменения и др. [1—4].

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 фактором некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и ИЛ-1. Известно, что ФНО- $\alpha$  имеет рецептор на хондроцитах, является активатором воспаления и тканевого повреждения при ОА, стимулирует синтез простагландинов, фактора активации тромбоцитов, супероксидных радикалов, металлопротеиназы, индуцирует синтез других провос-

# АртроФоон

Р № 000373/01-2001

**Противовоспалительный препарат  
для патогенетической терапии артропатий**

## Наука малых доз

Постановлением Правительства РФ от 20.02.06 г. № 96 за создание, внедрение в производство и медицинскую практику новых высокоэффективных лекарственных препаратов на основе сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам (в данной группе присутствуют препараты компании «Материя Медика Холдинг», такие как АНАФЕРОН, ТЕНОТЕН, ПРОПРОТЕН, АРТРОФООН, ИМПАЗА) присуждена Премия Правительства РФ 2005 года в области науки и техники.

**АРТРОФООН** содержит сверхмалые дозы антител к ФНО- $\alpha$ .

**АРТРОФООН** обладает высокой специфичностью, которая обеспечивает селективное воздействие на ключевые звенья патогенеза артропатий.

**АРТРОФООН** эффективно влияет на местные и общие симптомы воспаления, не вызывая осложнений, характерных для нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

**АРТРОФООН** совершенно безопасен, в том числе при длительном применении. Практически не имеет побочных эффектов, может применяться совместно со средствами симптоматической и базисной терапии артрозов и артритов.

**АРТРОФООН** уменьшает потребность в симптоматических противовоспалительных средствах. При комбинированном приеме позволяет снижать дозу принимаемых НПВП, вплоть до отказа от них.



НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ФИРМА  
**Материя Медика Холдинг**  
Лицензия № 99-04-000093

Россия, 127473 г. Москва, 9-я Самотечный пер., дом 9  
Телефон/факс: (495) 694-4333  
e-mail: [medic@materiamedica.ru](mailto:medic@materiamedica.ru)  
[www.materiamedica.ru](http://www.materiamedica.ru)



не применять

палительных цитокинов (интерлейкинов — ИЛ — 1, 6, 8 и др.). ФНО- $\alpha$  стимулирует пролиферацию фибробластов и ингибирует синтез коллагена и протеогликанов [1, 3—5].

В последние годы создан и успешно прошел клинические испытания отечественный препарат Артрофоон (сверхмалые дозы антител к ФНО- $\alpha$ ), показавший эффективность при ряде заболеваний: ревматоидном и псориатическом артритах, ОА, хроническом гепатите, неспецифическом язвенном колите [6—12]. Описанные механизмы влияния ФНО- $\alpha$  на многие компоненты гомеостаза и опорно-двигательный аппарат могут поддерживать остеоартритическую болезнь, в связи с чем представляется обоснованным использовать в лечении этого заболевания антагонисты ФНО- $\alpha$ .

Среди основных биологических эффектов Артрофоона описаны специфическое воздействие на ФНО- $\alpha$ , снижение уровня ФНО- $\alpha$  в биологических средах организма, регуляция баланса про- и противовоспалительных цитокинов, угнетение синтеза С-реактивного белка и других реактантов острой фазы, противовоспалительная и анальгетическая активность, уникальная безопасность [6—8].

Однако до настоящего времени отсутствовали сведения о длительном (до двух лет) курсовом применении Артрофоона при ОА с оценкой его эффективности, переносимости и безопасности.

Нами проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование препарата Артрофоон (НПФ «Материя Медика Холдинг») у больных ОА. Цель работы — оценить клиническую эффек-

тивность и переносимость различных доз Артрофоона у больных ОА при длительном (от 6 мес до 2 лет) применении.

#### Материалы и методы

Под наблюдением находились 70 больных женского пола (средний возраст  $64,1 \pm 1,9$  года), имеющих признаки достоверного ОА (гонартроза II—III стадии по J.H. Kellgren и J.S. Lawrence). Длительность заболевания составляла  $6,5 \pm 1,27$  года; распределение по функциональным классам ОА было следующим: I — 11 больных, II — 41, III — 18; II рентгенологическая стадия выявлена у 51 больной, III — у 19. Все больные имели проявления синовита коленных суставов. У большинства больных были избыточная масса тела и ряд сопутствующих заболеваний (табл. 1), в том числе поражение желудочно-кишечного тракта (36,3%), что создавало трудности для назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В соответствии с протоколом исследования больные были разделены на 6 групп, при этом в 1-й группе было 20 больных, в остальных — по 10.

Больные 1-й группы получали Артрофоон в дозе 8 таблеток в сутки сублингвально (по 2 таблетки 4 раза в день) в течение 6 мес. Пациенты 2-й группы получали сочетанную терапию (Артрофоон в указанной дозе в сочетании с НПВП). 3-ю группу составили больные, получавшие монотерапию НПВП (диклофенак, вольтарен, нимесил, мовалис в лечебной дозе, эквивалентной 100 мг диклофенака). У больных 4-й группы доза Артрофоона составляла 8 таблеток в сутки в течение 3 мес с переходом на

4 таблетки в сутки в последующие 3 мес. В 5-й группе больных препарат назначался на срок 3 мес (в дозе 8 таблеток в сутки) с последующей полной его отменой. В дальнейшем в случае ухудшения состояния прием препарата возобновлялся в прежней дозе. Пациенты 6-й группы получали Артрофоон по 4 таблетки в сутки в течение 6 мес. В отдельную группу выделены 33 больных ОА, которые после 6-месячного курса успешного лечения Артрофооном продолжали его прием в монотерапии в поддерживающей дозе 2—4 таблетки в сутки постоянно или с небольшими перерывами на протяжении последующих двух лет. В эту группу вошли больные из 1, 4 и 6-й групп. Больные всех групп были сопоставимы по полу, возрасту, давности и форме заболевания.

Таблица 1. Частота сопутствующих заболеваний у больных ОА ( $n=70$ )

Сопутствующие заболевания	Число больных	
	абс.	%
Артериальная гипертония	28	40
Ишемическая болезнь сердца	8	11,4
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	16	22,9
Ожирение	26	37,1
Хронический холецистит	8	11
Хронический гастрит	16	22,9
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки или желудка	8	11,4
Сахарный диабет 2-го типа	2	2,8
Пневмосклероз	2	2,8
Узловой зоб	10	14,3
Гемангиома печени	1	1,4
Мочекаменная болезнь	4	5,7
Хронический пиелонефрит	4	5,7

Оценку эффективности лечения проводили по показателям суставного синдрома (интенсивность боли в баллах и по визуальной аналоговой шкале — ВАШ — в миллиметрах, пальпаторная боль в баллах, продолжительность утренней скованности в минутах, окружность коленных суставов в сантиметрах, тесты Лекене, Ликерта, время прохождения дистанции 20 м) и лабораторно-клиническим данным. Наличие синовита коленных суставов верифицировали по данным ультразвукового исследования (УЗИ) суставов. Динамику состояния больных анализировали через 10—14 дней, 1, 3, 6 мес и 2 года.

**Результаты и обсуждение**

Как и в более ранних исследованиях [9—11], в настоящей работе показано, что на 2—5-й день лечения Артрофооном у отдельных больных отмечалось незначительное обострение суставного синдрома, чаще при назначении Артрофоона в дозе 8 таблеток в сутки. Усиление болей в суставах у этих больных происходило, несмотря на одновременный прием НПВП. В последующем боли постепенно уменьшались, что сопровождалось достоверным снижением показателей суставного синдрома (табл. 2; рис. 1). У больных снижалась выраженность боли по ВАШ ( $p < 0,01$ ), уменьшались показатели интенсивности боли, оцененной в баллах ( $p < 0,01$ ), пальпаторной боли ( $p < 0,01$ ), а также индекса Лекене ( $p < 0,01$ ). У большинства больных к 3-му месяцу лечения прекратились боли в покое, существенно уменьшились боли при движении ( $p < 0,05$ ), уменьшилось время прохождения пациентами расстояния в 20 м ( $p < 0,05$ ). Отмечено также уменьшение окружности коленных суставов, что в сочетании с положительной динамикой данных УЗИ суставов свидетельствовало о стихании синовита и периартикулярного воспаления и подтверждало противовоспалительное действие препарата.

В группе больных, получавших только НПВП, тенденция к клиническому улучшению наметилась раньше (начиная с 10—14-го дня от начала терапии), однако к концу 3-го месяца терапии показатели ВАШ были выше, чем у получавших Артрофоон в дозе 8 таблеток (см. рис. 1).

Таблица 2. Изменение клинических и лабораторных показателей у больных ОА в динамике при лечении Артрофооном в дозе 8 таблеток в сутки

Показатель	До лечения	Через 3 мес	Через 6 мес
Боль в покое, баллы	2,68±0,24	0,3±0,1**	0,4±0,12**
Боль при движении, баллы	2,74±0,21	0,88±0,08*	0,97±0,1*
Пальпаторная боль, баллы	2,71±0,31	0,23±0,12**	0,27±0,18**
Утренняя скованность, мин	21,4±3,1	5,8±2,73*	6,4±2,91*
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	6,5±1,1	6,3±0,91	6,36±0,88
Гемоглобин, г/л	128±4,2	126±5,4	126±6,1
СОЭ, мм/ч	15,2±3,4	8,4±1,7	8,8±1,9
АЛТ, ЕД/л	28,1±4,1	30,1±4,2	27,6±4,6
АСТ, ЕД/л	24,7±2,7	27,6±3,8	28,1±3,4
Мочевина, ммоль/л	5,1±1,4	6,3±0,9	6,5±0,84

Примечание. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с исходными показателями.

Суммарный эффект лечения к 3-му и 6-му месяцу наблюдения был наивысшим в 1-й и 2-й группах больных (см. рис. 1; табл. 2).

Прием Артрофоона в течение 3 мес в дозе 8 таблеток в сутки с дальнейшим снижением ее до 4 таблеток в сутки (4-я группа) позволял поддерживать полученный положительный результат лечения (см. рис. 1). Полная отмена Артрофоона после 3-месячного курса лечения приводила к обострению суставного процесса в сроки от 1 до 3 мес.

При использовании лечебной дозы артрофоона 4 таблетки в сутки (4-я группа) эффективность терапии была ниже, чем при терапии НПВП (см. рис. 1).

Продолжение постоянного или с небольшими перерывами поддерживающего приема Артрофоона в виде монотерапии в дозе 2—4 таблетки в сутки после 6-месячного курса эффективного лечения (у 33 больных) способствовало поддержанию достигнутого положительного результата терапии на протяжении 2-летнего наблюдения ( $p < 0,01$  по сравнению с показателями до начала лечения; рис. 2). В течение этого периода отсутствовали признаки обострения заболе-

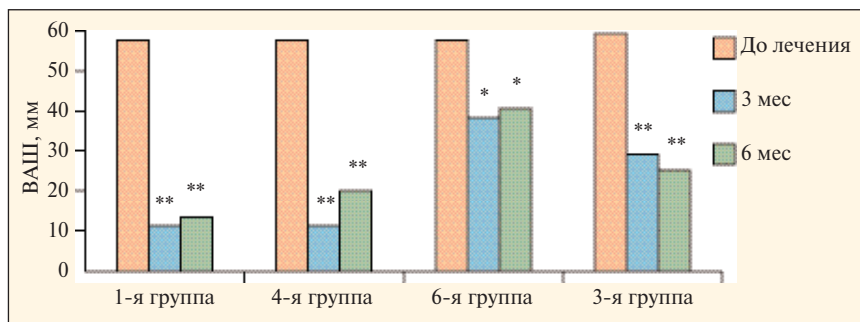


Рис. 1. Динамика выраженности боли по ВАШ в группах обследованных больных \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с исходными данными

вания, что предотвращало значительное ухудшение функциональной активности больных (см. рис. 2, б). УЗИ суставов, проведенное в ходе лечения, подтвердило отсутствие рецидивов выраженного синовита.

На фоне сочетанной терапии Артрофооном и НПВП побочные реакции зарегистрированы у 3 из 10 больных, на монотерапии НПВП — у 4 из 10 больных при 3-месячном лечении и у 5 из 10 паци-

ентов при 6-месячной терапии. Побочные эффекты лечения включали главным образом лекарственные гастропатии, требовавшие временной или постоянной отмены препарата. У пациентов, получавших монотерапию Артрофооном, побочных эффектов не отмечено.

За период наблюдения пациентов даже при длительном использовании Артрофоона не выявлено

каких-либо существенных отклонений со стороны лабораторных показателей, отражающих функцию печени, почек и др. (см. табл. 2).

Трое больных, получавших комбинированную терапию Артрофооном и НПВП, смогли постепенно полностью отказаться от приема последних, продолжая использовать монотерапию Артрофооном.

**Заключение**

У больных ОА Артрофоон в лечебной дозе 8 таблеток в сутки оказывает выраженное анальгетическое и противовоспалительное действие, которое превышает действие НПВП. Терапевтический эффект поддерживающей дозы препарата по 2—4 таблетки в сутки сохранялся в течение двух лет при хорошей переносимости исследуемого препарата.

Получены данные о том, что Артрофоон у больных ОА обладает противовоспалительным и анальгетическим действием, которое при курсовом применении (не менее 3 мес) в дозе 8 таблеток в сутки превышает таковое НПВП. Указанный препарат относится к разряду медленно действующих противовоспалительных средств с развитием эффекта в течение 1—3 мес от начала его применения. Оптимальная доза Артрофоона при ОА составляет 8 таблеток в сутки, поддерживающая — 2—4 таблетки в сутки. Выраженных побочных эффектов Артрофоона при длительном (до двух лет) применении не выявлено, что свидетельствует о его безопасности и хорошей переносимости.

Фармакотерапия

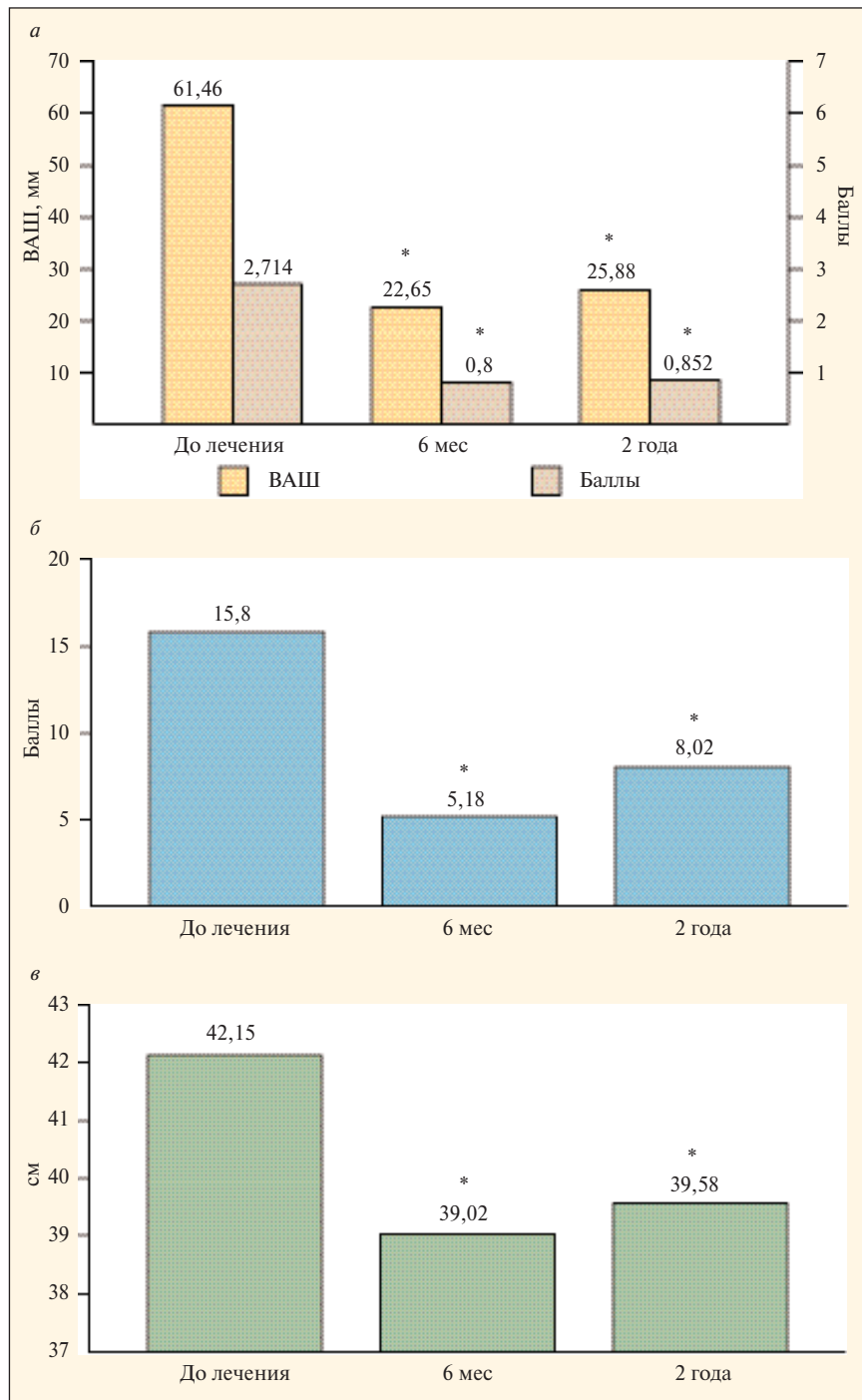


Рис. 2. Показатели боли (а), индекс Лекене (б) и окружность коленных суставов (в) у больных ОА в динамике на фоне поддерживающей терапии препаратом Артрофоон \* p<0,001 по сравнению с исходными данными

## ЛИТЕРАТУРА

1. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз. Киев, Морион; 2003.
2. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. М., Медицина; 1989.
3. Насонова В.А. Остеоартроз коленного сустава: причины развития, диагностика и профилактика. Consilium Medicum 2003;5(2): 90—5.
4. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М., Литтерра; 2003.
5. Loyau G., Pujol J.P. The role of cytokines in the development of osteoarthritis. Scand J Rheumatol Suppl 1990;81:8—12.
6. Козловская Л.В., Мухин Н.А., Рамеев В.В. и др. Потенцированные антитела к фактору некроза опухоли при ревматоидном артрите. Бюл экспер биол 2003;135(Прил 1):152—4.
7. Петров В.И., Бабаева А.Р., Черевкова Е.В. и др. Сверхмалые дозы антител к фактору некроза опухоли альфа (препарат «Артрофоон»): эффективность при лечении больных ревматоидным артритом. Бюл экспер биол 2003; 135 (Прил 1):155—8.
8. Бадюкин В.В., Корсакова Ю.Л. Терапевтическая активность и безопасность артрофоона при псориатическом артрите. Consilium Medicum 2006;8(8):126—30.
9. Алиханов Б.А. Артрофоон в лечении
10. Алиханов Б.А. Артрофоон в лечении остеоартроза. Клини геронтол 2004;10(12):63—6.
11. Алиханов Б.А., Мельникова С.Ю. Артрофоон в лечении хронических гепатитов и циррозов печени различной этиологии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2006;12(2):51—4.
12. Осадчук М.А., Осадчук А.М. Новый метод терапии нетяжелых форм неспецифического язвенного колита артрофооном. В кн.: Клинические исследования лекарственных средств в России. Материалы конференции. М.; 2004.

## РОЛЬ $\alpha$ -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ЗАДЕРЖКИ МОЧИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

И.В. Лукьянов, С.В. Котов

Кафедра урологии и хирургической андрологии ГОУ ДПО  
Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

Контакты: Сергей Владиславович Котов [urokotov@mail.ru](mailto:urokotov@mail.ru)

Ключевые слова: острая задержка мочи, альфа-адреноблокаторы, послеоперационный период

### Введение

Острая задержка мочи (ОЗМ) — острая урологическая патология, характеризующаяся внезапной и в большинстве случаев болезненной невозможностью самостоятельного мочеиспускания. Безболезненная острая задержка мочи — состояние редкое и обычно сопровождает патологию центральной нервной системы. Около 10% мужчин старше 70 лет испытывают эпизод ОЗМ на протяжении пяти лет [1]. Ранее ОЗМ являлась абсолютным показанием к выполнению аденомэктомии [2]. Пациенты, у которых ОЗМ разрешилась консервативно, имеют высокий риск оперативного лечения на протяжении последующего года [3]. Пациенты, подвергшиеся аденомэктомии сразу же после ОЗМ, чаще имеют послеопе-

рационные осложнения, у них повышен риск смерти во время операции и в послеоперационном периоде [4].

### Этиология ОЗМ

Причины, вызывающие ОЗМ, можно разделить на три основные группы. К первой группе относятся причины, ухудшающие отток мочи из мочевого пузыря по мочеиспускательному каналу: механическая обструкция вследствие наличия стриктуры уретры или увеличенных гиперплазированных узлов предстательной железы, или динамическая обструкция вследствие повышенного тонуса гладких и/или поперечнополосатых мышечных волокон. Ко второй группе относятся состояния, приводящие к перерастяжению мочевого пузыря. Последнее возможно во время проведе-