

Н.А. Хитров, ФГУ Учебно-научный медицинский центр УД Президента РФ

Локальная стероидная терапия остеоартроза с использованием АРТРОФООНА

Актуальность

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. Вторичные воспалительные процессы и, прежде всего синовит, сопровождают течение ОА, формируют клинику болезни и усиливают деструкцию суставных структур [5,6]. Борьба с воспалительным компонентом ОА является одной из ключевых звеньев терапии.

На сегодняшний день терапия ОА до конца не разработана и, к сожалению, радикальным пособием остаётся эндопротезирование сустава. Искусство врача состоит в создании условий, когда усиливаются целебные свойства медикамента и нивелируются его побочные действия. Так как пусковым механизмом, эпицентром и конечным инвалидизирующим субстратом при ОА является сустав, то локальная терапия (ЛТ) становится патогенетически обоснованной, клинически значимой и психологически привлекательной, потому, что притягивает внимание больного к конкретному местному лечению, укрепляя сотрудничество врача и пациента в борьбе с недугом. Положительными особенностями ЛТ являются следующие.

1. Непосредственное воздействие на основной очаг поражения – орган-«мишень», каким при ОА является сустав.

2. Достижение оптимальной лечебной концентрации лекарственного препарата в пораженном органе, что уменьшает потребность в системно назначаемых фармакологических средствах. При этом снижается токсическое действие медикаментозных препаратов на организм.

3. ЛТ – важное звено реабилитации ОА, так как проводится лечение именно тех суставов, нарушение функции которых является причиной потери трудоспособности.

4. Вовлечённые в патологический процесс различные суставы обладают только им определенной функциональной нагрузкой и в зависимости от этого по-разному определяют прогноз болезни. ЛТ, воздействуя на конкретные суставы, может значительно влиять на качество жизни.

Локальная стероидная терапия (ЛСТ), оказывает симптом-модифицирующие эффекты: обезболивающий, противовоспалительный, улучшающий функции сустава [10,12,14]. Но данные результаты ЛСТ при ОА являются не длительными – 2–3 недели, на что указывают многие авторы и, учитывая возможные отрицательные воздействия стероидов на структуры сустава, ЛСТ показана, на современный момент, не более 2-х раз в год [11,13,15,16].

Преимущественно женский пол, пожилой возраст, частая патология желудочно-кишечного тракта затрудняют общее лечение, особенно применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у больных ОА. Многообразие форм и высокая частота сопутствующей соматической патологии при ОА также диктуют правильное сочетание ЛТ со средствами общего воздействия [2].

Проблема состоит в том, что широко используемая ЛСТ и НПВП имеют много общих побочных действий на организм человека, одинаково негативно воздействуют на хрящ и при совместном использовании возможно потенцированное отрицательное действие этих препаратов на организм человека. Необходим поиск новых методов лечения синовитов, который позволил бы уменьшить кратность внутрисуставного введения гормонов, побочные действия и осложнения которых при частом использовании хорошо известны и очевидны.

Акценты лечения

После проведения ЛСТ необходима комплексная терапия с использованием противовоспалительного препарата для пролонгации лечебного эффекта ЛСТ, что позволило бы уменьшить кратность повторных локальных стероидных инъекций, а в некоторых случаях и отказаться от них. Для увеличения продолжительности и усиления противовоспалительного эффекта ЛСТ, совместно с ЛСТ был использован отечественный противовоспалительный препарат артроффон (АФ), содержащий в сверхмалых дозах (СМД) антитела к фактору некроза опухоли- α (ФНО- α), который по современным данным лежит в основе цитокинового каскада развития воспаления. Введение ингибиторов ФНО- α в клиническую практику является одним из крупных достижений современной медицины [4]. Введение в организм СМД антител к эндогенным регуляторам физиологических функций (гормоны, цитокины, мембранные белки и др.) не блокирует функциональную активность молекул, к которым они выработаны, а модифицирует их эффекты. Антитела к эндогенным регуляторам физиологических функций в СМД специфически воздействуют на активность именно тех молекул, к которым они выработаны [7]. В частности, СМД антител к ФНО- α модифицируют активность именно ФНО- α и функционально сопряженных с ним молекул, оказывая выраженное противовоспалительное и анальгетическое действие [8]. Ранее АФ неоднократно использовался как в виде монотерапии, так и в комплексном лечении ОА с хорошими клиническими результатами [1,3,9].

Материалы и методы лечения

Целью рандомизированного клинического исследования явилась оценка клинико-лабораторной эффективности терапии АФ больных остеоартрозом коленного сустава после однократной внутрисуставной инъекции 1 мл дипроспана, в сравнении с пациентами, у которых после однократной инъекции 1 мл дипроспана другая терапия не проводилась.

На базе поликлиники Центральной Клинической больницы (ЦКБ) было отобрано 40 больных ОА коленного сустава согласно критериям ACR, (Altman, R. et al., 1991) в стадии обострения с клинико-лабораторными признаками синовита. Всем больным синовит верифицировался с помощью ультразвукового исследования суставов.

Критериями исключения из исследования являлись следующие.

1. Вторичный артроз коленного сустава включая: ревматоидный артрит, септический артрит, воспалительное заболевание сустава, подагру, псевдоподагру, болезнь Педжета, перелом сустава, акромегалию, фибромиалгию, болезнь Вильсона, хроноз, гемохроматоз, остеохондроматоз, наследственные заболевания суставов, повреждение менисков.

2. Нежелание прекратить физиолечение и прием препаратов, кроме исследуемых.

3. Любое тяжелое заболевание, требующее госпитализации на обследуемый период.

4. Беременные, кормящие матери или женщины детородного возраста, отказывающиеся использовать надежные методы контрацепции в течение всего периода исследования.

5. Пациенты с тяжелыми заболеваниями внутренних органов, требующие первостепенное лечение основного заболевания.

6. Пациенты, злоупотребляющие или имеющие зависимость от препаратов, кроме никотина.

Больные были разбиты по 20 человек на основную и контрольную группы. В основную группу вошли 5 мужчин, 15 женщин, среднего возраста $63,5 \pm 8,7$ лет и давностью заболевания $6,4 \pm 3,9$ лет. I-я рентгенологическая стадия ОА по Kellgren отмечена у 1-го больного, II-я – у 12 пациентов и III-я – у 7 больных. Контрольную группу составили 4 мужчин, 16 женщин, среднего возраста $62,5 \pm 7,2$ лет, и давностью болезни $5,7 \pm 2,8$ лет. I-я рентгенологическая стадия ОА по Kellgren выявлена у 2-х пациентов, II-я – у 11 больных и III-я – у 7 больных. Таким образом, основная и контрольная группы были сопоставимы по полу, возрасту, давности и стадии заболевания.

Пациентам основной группы после однократной внутрисуставной инъекции 1 мл дипроспана с 10 мл 0,5% раствора новокаина с первого дня после инъекции была назначена монотерапия АФ в количестве 6 таблеток в сутки в течение 6 месяцев. Пациентам контрольной группы после однократной внутрисуставной инъекции 1 мл дипроспана с 10 мл 0,5% раствора новокаина в течение 6 месяцев медикаментозная терапия ОА не проводилась.

В обеих группах перед введением дипроспана с новокаином при наличии значимого количества внутрисуставной жидкости проводилась ее максимальная аспирация. Пациентов, которым выполнялась аспирация, было 12 в основной группе и 11 в контрольной группе. Другая терапия больных ОА кроме рекомендаций по режиму и диете не проводилась.

При возникновении обострений в послеинъекционный период у больных обеих групп, после осмотра врача назначается диклофенак, принятый за «золотой стандарт» НПВП, в средней дозе 100 мг в сутки на период 7–10 дней. Врачом фиксировались количество больных из обеих групп и сроки начала приема НПВП после ЛСТ. При отсутствии эффекта от НПВП и сохранении обострения в виде синовита, проявлявшегося постоянной болью в суставе, припухлостью его, уменьшением подвижности сустава и/или наличием внутрисуставной жидкости при ультразвуковом исследовании, больному проводилась повторная инъекция дипроспана с новокаином в дозах, аналогичных 1-й инъекции, также с предварительным удалением жидкости из сустава. Таким образом, повторная инъекция дипроспана не выполнялась без предварительной попытки лечения обострения синовита НПВП. Сроки повторной инъекции после первой ЛСТ и количество пациентов, которым требовалась повторная внутрисуставная инъекция, также фиксировались врачом.

Перед первой инъекцией и в конце 6-го месяца проводился общеклинический осмотр пациентов обеих групп. Так же в данные сроки определялась выраженность боли в коленном суставе (по 100 миллиметровой визуальной аналоговой шкале – ВАШ), измерялась окружность коленного сустава на уровне середины надколенника в сантиметрах, измерялся объем движения в суставе в угловых градусах, оценивалась функциональная недостаточность по опроснику WOMAC.

По истечении 6 месяцев после инъекции у всех пациентов обеих групп оценивались показатели общего и биохимического анализов крови, общий анализ мочи. В начале и в конце лечения у больных оценивалась электрокардиограмма. При клинической констатации жидкости в суставе больным ОА выполнялось ультразвуковое исследование сустава в начале и в конце лечения. В процессе лечения анализировались побочные явления, а в конце терапии больной оценивал эффективность проведенного лечения.

Полученные результаты

В первые дни после инъекции признаки клинического улучшения отмечены у большинства больных обеих групп и характеризовались уменьшением болей в суставе, уменьшением припухлости сустава, увеличением объема движений в нем, улучшением общего самочувствия. Больные отмечали улучшение местного процесса записями в индивидуальных картах наблюдения: «боль при ходьбе уменьшилась», «улучшилась походка», «перестала раскачиваться при ходьбе», «боль по вечерам ослабла», «уменьшились ночные боли», «поднялась на этаж без помощи лифта», «пришел в поликлинику без палочки», «стала испытывать радость от движения». У части пациентов уменьшилась раздражительность и нормализовался сон, прежде всего за счет уменьшения ночных болей.

У пациентов основной группы, принимавших после ЛСТ АФ, уменьшение боли, припухлости сустава, увеличение объема движений в нем были более выраженными и длительными по срокам, чем у больных контрольной группы, не принимавших АФ. Пациенты, принимавшие АФ после ЛСТ, использовали НПВП в меньших количествах и в более отдаленные сроки, чем больные, не принимавшие АФ после ЛСТ. В таблице 1 представлены как сроки

в месяцах после ЛСТ, когда пациенты начали прием НПВП, так и количество пациентов обеих групп, которые начали прием НПВП в определенный срок после ЛСТ.

Из таблицы видно, что за 6-месячный период после ЛСТ, приемом НПВП воспользовалась только 10 пациентов из основной группы больных, принимавших АФ (50%), в то время как среди пациентов контрольной группы, не принимавших АФ после ЛСТ, число больных, которым потребовалось назначение НПВП, составило 14 человек (70%).

Повторная инъекция дипроспана проводилась только при повторном обострении синовита после первой ЛСТ и при отсутствии эффекта от НПВП, назначенных на 10-дневный срок. В таблице 2 представлено количество пациентов и месяца после первой ЛСТ, когда потребовалось проведение повторной пункции сустава с введением дипроспана. Как видно из таблицы, необходимость в повторной инъекции дипроспана в основной группе, принимавшей АФ, возникала в более поздние сроки и в меньшем числе случаев, чем в контрольной группе больных, не принимавших АФ. За 6-месячный период наблюдения после первой инъекции дипроспана повторная инъекция выполнялась 5 больным (25%) основной группы и 11 больным (55%) контрольной группы. При этом видно, что в контрольной группе больных повторные инъекции для купирования синовита проводились 5 пациентам из 10, принимавших НПВП на фоне АФ, что составило 50%. В контрольной группе, из 14 принимавших на фоне

обострения синовита только НПВП, повторные инъекции дипроспана выполнялись 11 пациентам – 78,6%, что указывает на большую эффективность комплексной терапии синовитов НПВП в сочетании с АФ. За 6-месячный период наблюдения после первой ЛСТ, 3-я инъекция дипроспана не выполнялась ни одному больному.

Таким образом, к концу 6-месячного наблюдения после первой инъекции дипроспана повторная инъекция не потребовалась 15 (75%) пациентам основной и 9 (45%) пациентам контрольной группы. У больных, которым повторные инъекции дипроспана с новокаином не выполнялись, оценивалось динамика клинических характеристик состояния коленного сустава: боль, припухлость, сгибание в угловых градусах, что представлено в таблице 3. Как видно из таблицы, после проведения однократной ЛСТ данные характеристики улучшились в обеих группах, но более хорошие клинические результаты отмечены в основной группе, где пациенты после ЛСТ получали непрерывно на протяжении 6 месяцев АФ.

Уменьшение болей и увеличение амплитуды движений в коленном суставе привели к положительной динамике индекса WOMAC. До лечения суммарный индекс WOMAC в основной группе составил $621,7 \pm 187,4$ мм, а в конце лечения снизился до $381,7 \pm 161,8$ мм. Индекс WOMAC в контрольной группе пациентов, не принимавших АФ, уменьшился менее значительно – с $589,2 \pm 193,4$ мм до $407,4 \pm 182,4$ мм (рис. 1).

Таблица 1. Количество пациентов, которые начали прием НПВП после первой ЛСТ.

Количество пациентов	Вид группы	Месяца, после первой ЛСТ						Итого
		1	2	3	4	5	6	
	Основная группа (20 человек)	–	1	2	3	2	2	10 (50%)
	Контрольная группа (20 человек)	–	3	4	3	3	1	14 (70%)

Таблица 2. Количество больных и месяца после первой ЛСТ, когда потребовалось проведение повторной инъекции дипроспана.

Количество пациентов	Вид группы	Месяца, после первой ЛСТ						Итого
		1	2	3	4	5	6	
	Основная группа (20 человек)	–	1	–	1	1	2	5 (25%)
	Контрольная группа (20 человек)	–	2	3	2	3	1	11 (55%)

Таблица 3. Изменение клинических показателей коленного сустава у больных основной и контрольной групп (О – основная группа, К – контрольная группа).

Клинические показатели	Группа	Начало лечения	Окончание лечения
Боль в суставе по ВАШ	О	$81,4 \pm 11,2$	$47,6 \pm 9,4$
	К	$85,7 \pm 12,8$	$54,3 \pm 8,9$
Окружность сустава в см	О	$43,4 \pm 3,5$	$41,8 \pm 4,1$
	К	$43,7 \pm 3,8$	$42,5 \pm 3,8$
Сгибание в суставе в угловых градусах	О	$98,5 \pm 9,7$	$131,5 \pm 8,6$
	К	$101,2 \pm 9,4$	$129,3 \pm 9,1$

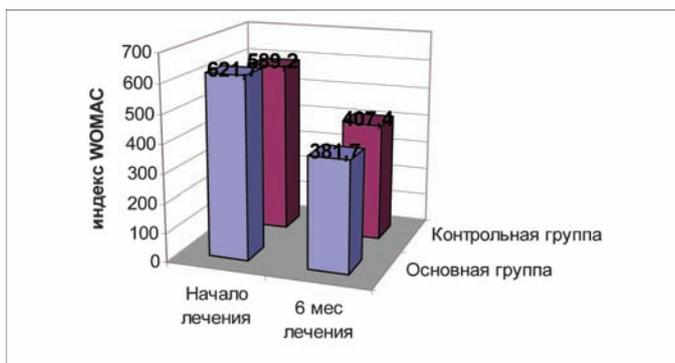


Рис. 1. Уменьшение индекса WOMAC в процессе лечения в основной и контрольной группах

В обеих группах при лечении некоторые больные испытывали страх перед внутрисуставной инъекцией. В первые дни после ЛСТ часть больных обеих групп отмечала незначительное повышение АД, чувство «прилива», «жара» в голове, усиление аппетита. Часть больных обеих групп на фоне приема диклофенака отмечала тяжесть в животе, повышение АД. На фоне приема АФ в первую неделю у 1 пациента отмечался легкий кожный зуд, и гиперемия слизистых полости рта у другого пациента, прошедшие самостоятельно и не потребовавшие отмены АФ. Других побочных действий на фоне приема АФ не было. Из 20 больных основной группы, получавших АФ, результат лечения как очень эффективный отметили 3 пациента; как эффективную терапию данное лечение оценили 11 человек, без динамики оценили лечение 6 больных, а отрицательную динамику не отметил никто (рис. 2).



Рис. 2. Эффективность лечения локальной стероидной терапией в контрольной группе при сочетании с лечением артрофооном

Из 20 больных контрольной группы результаты лечения как очень эффективные отметил 1 пациент; как эффективную – оценили 8 человек, без динамики ЛСТ оценили 9 больных, а как отрицательную – оценили 2 человека (рис. 3).

Показатели общего анализа и биохимических констант крови существенно не менялись в процессе лечения. Также не отмечено существенных изменений показателей общего анализа мочи. Значимых отклонений по ЭКГ, в процессе исследования, выявлено не было. Ультразвуковой контроль динамики количества внутрисуставной

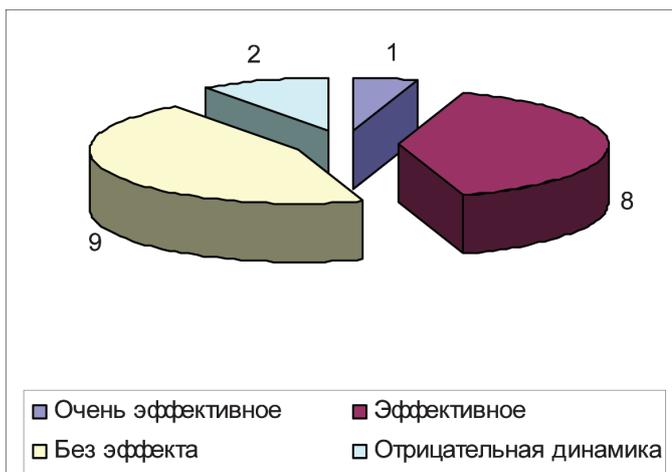


Рис. 3. Эффективность лечения локальной стероидной терапией в контрольной группе

жидкости показал уменьшение ее количества после ЛСТ, а также явился ведущим методом для оценки показаний к повторной ЛСТ.

В целом можно отметить, что пациентам основной группы, получавшим АФ после ЛСТ, прием НПВП для купирования повторных обострений требовался реже в сравнении с пациентами контрольной группы. При этом, прием НПВП на фоне приема АФ оказывал более эффективное действие в купировании повторного синовита, что характеризовалось более редким проведением повторных внутрисуставных инъекций дипроспана как в целом, так и относительно больных, принимавших ПНВП в основной группе. Прием АФ после ЛСТ оказывал больший клинический эффект в сравнении с изолированной ЛСТ в виде более значительного уменьшения боли, уменьшения припухлости, увеличения подвижности в суставе, положительной динамики индекса WOMAC. Пациенты лучше оценивали лечение ЛСТ в сочетании с АФ по сравнению с изолированной ЛСТ. Результаты проведенного исследования позволяют констатировать хорошую переносимость АФ и его клиническую эффективность у больных ОА в сочетанной терапии с ЛСТ.

Таким образом, использование артрофоона в сочетании с ЛСТ больных остеоартрозом:

- 1) оказывает большую эффективность ЛСТ, что проявляется более выраженным уменьшением боли, припухлости, увеличением объема движений в суставе, положительной динамики индекса WOMAC в сравнении с обычной ЛСТ;
- 2) вызывает более выраженный и длительный лечебный эффект в сравнении с обычной ЛСТ, что проявляется сокращением повторных обострений синовитов;
- 3) позволяет сократить применение НПВП и уменьшить частоту повторных внутрисуставных инъекций глюкокортикостероидов;
- 4) хорошо переносится;
- 5) является терапией выбора, особенно при наличии противопоказаний к приему НПВП, особенно у пожилых людей, при патологии ЖКТ, повышении АД, застойной сердечной недостаточности, а также при неэффективности других методов лечения.