

Алантафосфон — новый препарат для комплексной терапии больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата (первое сообщение)

А. А. Лазарев, гл. врач клиники¹

В. Ф. Журавлев, д.м.н., проф., акад. РАМН¹

Я. Ф. Вилькин, ген. директор группы компаний «Фарматеб»²

А. А. Селищева, д.х.н., вед. научный сотрудник биологического факультета³

А. В. Козлов, зам. директора по научной работе⁴

¹ООО «Центр терапии боли „Фарматеб“», г. Москва

²ООО «Фарматеб медикал», г. Москва

³ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва

⁴ООО «ВЕДА», г. Протвино, Московская область

Alantophosphon in complex therapy of patients with diseases of musculoskeletal system

A. A. Lazarev, V. F. Zhuravlyov, Y. F. Vilkin, A. A. Selishcheva, A. V. Kozlov

The Center for Pain Therapy 'Farmateb', the Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow; VEDA Co., Moscow region; Russia

Резюме

Изучена эффективность действия крем-геля Алантафосфон, изготовленного на основе нового комплексоната, разработанного и запатентованного (патенты № 2377974, № 2412194 от 24.12.2007) отечественными производителями, при лечении больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Сформированы две группы пациентов численностью по 50 человек в каждой группе. Пациенты первой группы применяли крем-гель на фоне предшествующей терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), пациенты второй (контрольной группы) — только НПВП. Сопоставление в этих группах таких показателей, как болевой синдром, скованность движений, выпот в суставах и посттравматические гематомы, позволило доказать обезболивающий и противовоспалительный эффекты крем-геля.

Ключевые слова: крем-гель Алантафосфон, нестероидные противовоспалительные препараты, заболевания опорно-двигательного аппарата, болевой синдром.

Summary

Studied the effectiveness of the cream-gel Alantophosphon patented (patent No. 2377974, 2412194 registered 24.12.2007) by domestic producers, in the treatment of patients with diseases of the musculoskeletal system. Two groups of patients were formed of 50 people in each one. Patients of the first group applied cream-gel after nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) treatment, the patients of the second (control) used only NSAIDs. A comparison in these groups of indicators such as pain stiffness, swelling of joints and posttraumatic hematomas has revealed analgesic and anti-inflammatory effects of the cream gel. No allergic reactions had been indicated in the process of usage of the cream-gel.

Key words: cream-gel Alantophosphon; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; diseases of the musculoskeletal system, pain.

В исследовании 2006 и 2015 годов по изучению эффективности действия крем-геля Алантафосфон (Россия) при лечении 50 больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата принимали участие сотрудники трех центров: клиника «Центр терапии боли „Фарматеб“», МГУ имени М. В. Ломоносова и ООО «ВЕДА».

Актуальность

Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов приводят к быстрой инвалидизации пациентов, поэтому адекватно подобранная локальная терапия имеет важное значение для снижения прогрес-

сирования заболеваний суставов и достижения стойкой ремиссии. Остеоартроз (ОА) занимает первое место среди заболеваний опорно-двигательного аппарата у лиц пожилого возраста и второе место среди причин нетрудоспособности у больных после 50 лет. Среди больных, получивших инвалидность, на ОА приходится 30% [1]. По данным недавнего эпидемиологического исследования, в России ОА с преимущественным поражением коленных и (или) тазобедренных суставов страдают 13% населения [2]. В основе патогенеза ОА лежит деполимеризация белково-полисахаридных комплексов внеклеточного матрикса, которая приво-

дит к появлению трещин, эрозий и деструкции хряща. Соли кальция, откладывающиеся в окружающих тканях в виде оссификатов, в свою очередь, дополнительно травмируют сустав, усиливая воспаление и боль. Интенсивность болевого синдрома при ОА может зависеть от многих факторов [3, 4]. В настоящее время терапия ОА направлена на замедление прогрессирования заболевания, облегчение болевых симптомов, уменьшение функциональных нарушений, предотвращение инвалидности и улучшение качества жизни. Медикаментозные препараты, используемые в терапии ОА, делятся на две основные группы: 1) симптом-модифицирующие

препараты: анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые быстро купируют боль и воспаление в суставах; 2) симптом-модифицирующие препараты замедленного действия (хондропротекторы). Они способны не только уменьшить боль и улучшить функцию суставов, но и замедлить темпы прогрессирования ОА. Отличает эти препараты медленное (часто до 8–12 недель) развитие эффекта, но, в отличие от НПВП, они обладают выраженным последствием. Иными словами, эффект от их применения сохраняется до двух–трех, а иногда и до *восьми* месяцев после их отмены [5]. Большинство НПВП неспецифично ингибируют изоэнзимы циклооксигеназу-1 и циклооксигеназу-2 (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), что может привести к образованию эрозивно-язвенных повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки, которые, по данным эндоскопических исследований, отмечаются у 10–20% пациентов, регулярно принимающих НПВП [6, 7]. Для уменьшения вредного воздействия на ЖКТ были разработаны селективные НПВП (коксибы), которые избирательно (селективно) ингибируют только ЦОГ-2. Коксибы обладают меньшим повреждающим воздействием на органы желудочно-кишечного тракта, но имеют специфические побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы: кардиотоксическое действие, увеличение риска тромбозов [8]. В комплексном лечении ОА, особенно при выраженных болях и воспалительных изменениях в суставах, используются внутрисуставные или периартикулярные инъекции глюкокортикоидов (гидрокортизон, дипроспан). Однако следует учитывать, что повторные инъекции глюкокортикоидов способны оказывать повреждающее действие на суставной хрящ и костную ткань [9]. К тому же лечение НПВП и гормонами только симптоматическое. Хондропротекторы (глюкозамин, хондроитин) относятся к естественным метаболитам хрящевой ткани. Глюкозамин (ГА)

используется хондроцитами как исходный материал для синтеза протеогликанов, глюкозаминогликанов и гиалуроновой кислоты. Хондроитин образуется из глюкозамина и является важной частью структуры хряща, определяющей его физико-химические свойства. Эти препараты тормозят процессы деструкции хряща, препятствуют повреждающему действию НПВП на хондроциты и матрикс хряща и наряду с усилением анаболических и ослаблением катаболических процессов проявляют отчетливое противовоспалительное действие. Однако при оральном приеме биодоступность их сравнительно невелика: 10–15% у хондроитина, 20–25% у глюкозамина. Поэтому широкое распространение в медицинской практике для лечения болезней суставов получили препараты на основе глюкозамина и хондроитина в форме таблеток, инъекций и наружных средств [10, 11]. Для нормализации обмена кальция ограничено применяют бисфосфонаты, например, Na, K, соль диоксиэтилендифосфоновой кислоты, называемой ксидифон [10]. Это соединение также имеет низкую биодоступность. С целью увеличения биодоступности бисфосфонатов и глюкозамина был синтезирован комплексонат Алантофосфон, на основе которого был изготовлен крем-гель (патенты № 2377974, № 2412194 от 24.12.2007), имеющий меньший суммарный заряд, чем исходные соединения. Таким образом, понижается гидрофильность основных действующих компонентов, и повышается их биодоступность и, соответственно, эффективность.

Цель исследования

Определить лечебную эффективность для наружной локальной терапии нового препарата крем-геля Алантофосфон, который должен обеспечить одновременное достижение нескольких эффектов при лечении больных, страдающих заболеваниями опорно-двигательной системы.

Задачи исследования

Определить время уменьшения или исчезновения клинической симптоматики у больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата (ОДА), описать возможные побочные эффекты от применения препаратов. Поставленные задачи достигаются применением разработанного нового оригинального крем-геля Алантофосфон для лечения заболеваний ОДА, который содержит в качестве основного активного компонента новый комплексонат дифосфоновых кислот и аминокислот углеводов, а также СО₂-экстракт красного перца.

Дизайн исследования

Первоначальная выборка исследования включала 117 больных. Из них были исключены 17 пациентов. В окончательную выборку вошли 100 пациентов, страдающих заболеваниями ОДА, разделенные на группы по 50 человек в каждой. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: больные от 25 лет с болевым синдромом и интенсивностью боли не менее четырех из десяти баллов по визуальной аналоговой шкале с явными клиническими признаками заболеваний опорно-двигательного аппарата (ОДА), ограничением подвижности в суставах как в острой стадии заболевания, так и в хронической; пациенты, имевшие травмы с образованием плотных застарелых гематом.

Критерии исключения: возраст пациента менее 25 лет; пациенты с неясной или «смазанной» клинической картиной; использование сторонней терапии во время исследования. Нарушение целостности кожного покрова в местах патологии. Наличие симптомов острой хирургической патологии. Период беременности и кормления грудью. Иные состояния, которые, по мнению исследователей, могли помешать выполнению процедур протокола исследований.

Таблица 1
Количество больных первой группы, применявших крем-гель Алантофосфон

Наименование	Количество пациентов,%	Исследуемые суставы					
		КС	ГС	ТЗ	ЛЗ	АС	ВНЧС
Алантофосфон	50 (100%)	12 (24%)	15 (30%)	5 (10%)	6 (12%)	9 (18%)	3 (6%)

Примечание: КС — коленный сустав, ГС — голеностопный сустав, ТЗ — тазобедренный сустав, ЛЗ — лучезапястный сустав, АС — локтевой сустав, ВНЧС — височно-нижнечелюстной сустав.

Таблица 2
Эффективность курсового лечения в группах больных, страдающих заболеваниями ОДА (n = 100)

Группы больных	Состояние							
	Значительное улучшение		Улучшение		Без эффекта		Ухудшение	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I (n = 50)	12	24	36	72	2	4	0	0
II (n = 50)	0	0	20	40	28	56	2	4

Примечание: n — число наблюдений.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 70 женщин (70%) и 30 мужчин (30%), страдающих остеоартрозами и артритами различной локализации, сопровождавшихся болевым синдромом разной степени выраженности, посттравматическими гематомами мягких тканей. Возраст обследуемых колебался от 32 до 83 лет (в среднем $49,3 \pm 4,5$), давность заболевания от одного года до девяти лет (в среднем $5,7 \pm 2,9$), настоящего рецидива от одного до трех месяцев (в среднем $2,1 \pm 0,9$). Пациенты были разделены на две сопоставимые группы по 50 человек в каждой. *Первая группа* (n = 50) использовала крем-гель Алантофосфон на фоне предшествующей стандартной терапии НПВП, которая не дала выраженного положительного эффекта, *вторая (контрольная) группа* (n = 50) получала только стандартную терапию НПВП.

Пациентам первой группы предлагалось наносить препарат наружно на кожный покров в области поражения и втирать круговыми массирующими движениями до полного впитывания два раза в день в течение 28 дней. Промежуточные результаты фиксировались два раза в неделю на протяжении всего курса лечения. Механизмы действия главных действующих компонентов крем-геля Аланто-

фосфон: 1) комплексопат с аминами углеводов регулирует обмен кальция и устраняет его нарушения, которые сопровождают заболевания опорно-двигательного аппарата; 2) *СО₂-экстракт перца красного* содержит капсаициноиды — капсаицин и дигидрокапсаицин, стимулирует микроциркуляцию крови, вызывает расслабление мышц, оказывает местное раздражающее действие, инициирует местный прилив крови; блокирует передачу болевого импульса; 3) *эфирное масло розмарина* обладает антисептическими свойствами, стимулирует клеточный обмен, способствует глубокому проникновению биологически активных соединений в ткани. Клинические исследования выполнялись исходно до лечения, промежуточные результаты фиксировались два раза в неделю на протяжении всего курса лечения, и по завершению локальной терапии проводился анализ результатов лечения, и формировалось заключение с оценкой эффективности препаратов. Состояние каждого пациента оценивалось с использованием цифровой рейтинговой визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), предназначенной для определения субъективного ощущения боли пациентом в момент исследования. ВАШ заполнялась пациентом на протяжении всего исследования. Шкала состоит

из 11 пунктов от нуля («боль отсутствует») до десяти («боль, которую невозможно терпеть»). Срок катанестического наблюдения составлял от 6 до 12 месяцев. Исследования проводили в два этапа. На первом этапе у всех пациентов первой группы выполняли УЗ-исследования пораженных суставов, определяли степень выраженности болевого синдрома, наличие отека и гематом. На втором этапе в *первой основной группе* из 50 пациентов (n = 50) использовали крем-гель Алантофосфон на фоне предшествующей стандартной терапии НПВП.

Пациенты второй группы, состоящей из 50 больных (n = 50) получали только стандартную терапию НПВП (нимесулид, мелоксикам, диклофенак, ибупрофен). Больные получали лечение курсами по 28 дней с шестимесячным интервалом. В конце исследования эффективность локального лечения оценивали на основании динамики клинико-инструментальных показателей, по данным клинического обследования (выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале), степени ограничения активных и пассивных движений, скованности, отека суставов. Для оценки структурно-модифицирующего действия препаратов в начале и в конце исследования выполняли ультразвуковые исследования (УЗИ),

критериями оценки являлись показатели изменений в суставах: неровность кортикального слоя, краевые оссификаты, эрозивные участки, истончение гиалинового хряща. Статистический анализ проведен с использованием пакета данных Statistica 10.0. У всех 100 больных первой и второй групп были диагностированы заболевания суставов различной локализации. К тому же у пяти (5%) пациентов была посттравматическая гематома в области плеча, а у троих (3%) больных была выявлена посттравматическая гематома в области верхней части левого бедра. Как следует из табл. 1, 12 пациентов (24%) обращались с патологией коленного сустава, который является одним из самых вовлекаемых в патологический процесс; у 15 пациентов было поражение голеностопного сустава, у пяти больных — поражение тазобедренного сустава, у шести пациентов — лучезапястного сустава, у девяти пациентов наблюдались изменения локтевого сустава, у троих пациентов было поражение височно-нижнечелюстного сустава.

Результаты

При повторном УЗ-исследовании по окончании курса лечения крем-гелем Алантофосфон были получены следующие результаты: отсутствие или явное уменьшение УЗ-проявлений бурситов и синовитов у 76%, уменьшение неровности кортикального слоя у 24%, значимое уменьшение плотности и размеров оссификатов у 70%, улучшение состояния гиалинового хряща у 20%. Как показали результаты исследования, представленные в табл. 2, применение крем-геля Алантофосфон в первой группе улучшало самочувствие пациентов, регрессировал болевой синдром, восстанавливался безболезненный объем активных движений, что было объективизировано результатами клинического обследования пациентов, положительной динамикой клинических изменений.

Как видно из табл. 2, в результате терапии наилучшие результаты

были достигнуты при применении крем-геля Алантофосфон в первой группе пациентов, страдающих заболеваниями ОДА, у которых наблюдалась нормализация нейроортопедического статуса. Это проявлялось регрессом в различной степени двигательных и чувствительных нарушений, вегетативно-трофических расстройств, а также восстановлением функциональной активности больных. Во второй группе больных с заболеваниями ОДА после применения НПВП не удалось достичь впечатляющих результатов, которые были достигнуты в первой группе больных, применявших крем-гель Алантофосфон.

Данные катанестических наблюдений также подтвердили эффективность применения крем-геля Алантофосфон в первой группе пациентов. Стойкая ремиссия сохранялась у наблюдаемых больных первой группы от четырех до восьми месяцев и более, что не только свидетельствует о высокой эффективности разработанного метода, но и позволяет рассматривать его как метод вторичной профилактики у больных заболеваниями ОДА. Это подтверждается сохранением клинического эффекта у больных в первой группе до шести месяцев в 76%, а до одного года в 24% случаев. Во второй группе достигнутые результаты сохранялись у 22% до шести месяцев, а у 14% больных — до года. Полученные достоверные данные служат доказательством несомненного симптом-модифицирующего действия крем-геля Алантофосфон, который использовали пациенты первой группы.

Анализ данных показал, что в первой группе, получавшей крем-гель Алантофосфон, ответили на терапию 35 (70%) больных с заболеваниями ОДА, а во второй группе пациентов, которые использовали препараты НПВП, — 10 (20%). Различия составили 60% и оказались достоверны ($p < 0,05$). К концу исследования после лечения крем-гелем Алантофосфон 76% больных

ОДА первой группы уменьшили в дальнейшем суточную дозу НПВП, а 24% полностью отменили их прием. Во второй группе снижение суточной потребности в НПВП наблюдалось только у 20% больных.

Таким образом, в результате проведенных исследований были доказаны высокая эффективность и хорошая переносимость крем-геля Алантофосфон, инструментально подтверждены многофакторное и системное (обезболивающее, противовоспалительное, противоотечное) действия, отмечалось улучшение функционального состояния суставов. Крем-гель Алантофосфон улучшает качество жизни больных, страдающих заболеваниями ОДА. Во второй группе у двух больных наблюдалась отрицательная динамика: достоверное увеличение жидкости в полости пораженного сустава, усиление болей.

Обсуждение

Крем-гель Алантофосфон применялся в первой группе ($n = 50$) в 2006-м и в 2015 годах для лечения больных с заболеваниями шести видов суставов различной локализации: коленного сустава (КС, $n = 12$ [24%]); голеностопного (ГС, $n = 15$ [30%]); тазобедренного (ТЗ, $n = 5$ [10]); лучезапястного (ЛЗ, $n = 6$ [12%]); локтевого (ЛС, $n = 9$ [18%]); височно-нижне-челюстного (ВНЧС, $n = 3$ [6%]).

В качестве нового активного компонента в рецептуре крем-геля Алантофосфон использовали комплексонат производных дифосфоновых кислот с аминами углеводов, в том числе глюкозамин, который обладает следующими свойствами: 1) пониженной гидрофильностью, что позволяет увеличить трансдермальное поступление веществ; 2) способностью связывать ионы кальция, что позволяет увеличить его эффективность в качестве регулятора кальциевого обмена, предупреждая резорбцию костной ткани, кальцинацию мягких тканей [12].

В качестве дополнительного обезболивающего средства одним из основных компонентов кре-

ма-геля Алантофосфон является СО₂-экстракт красного перца, содержащий капсаицин. Он снижает передачу периферических болевых импульсов в ЦНС [14].

Итак, при лечении крем-гелем Алантофосфон у пациентов первой группы, страдающих дегенеративно-дистрофическими заболеваниями ОДА, наблюдались достоверное снижение боли, увеличение подвижности, улучшение общего состояния на 10 день лечения. При лечении посттравматических гематом **боль** прекращалась на четвертый день лечения, а *видимая часть и размеры* гематомы существенно уменьшались к 12-му дню лечения. Полученные результаты клинического обследования пациента свидетельствуют о том, что крем-гель Алантофосфон обеспечивал оптимальное, системное и многостороннее позитивное действия, положительную динамику реабилитационного процесса и являлся эффективным при лечении больных, страдающих заболеваниями суставов.

Заключение

Таким образом, на основании проведенных исследований доказана эффективность крем-геля Алантофосфон при лечении заболеваний ОДА. За период исследований препарата крем-геля Алантофосфон нежелательных побочных эффектов и аллергических реакций зафиксировано не было. Случаев индивидуальной непереносимости не наблюдалось.

Выводы

1. В результате проведенных исследований были клинически доказаны высокая эффективность и хорошая переносимость крем-геля Алантофосфон, и подтверждено многофакторное и системное улучшение функционального состояния пораженных суставов.
2. При локальной терапии больных с заболеванием ОДА крем-гель Алантофосфон оказывал обезболивающее, противовоспалительное действие, способствовал

увеличению подвижности пораженных суставов, не вызывал обострения заболевания; способствовал уменьшению психоэмоционального напряжения и не имел побочных эффектов.

3. Установлено, что крем-гель Алантофосфон позволяет уменьшить отечность сустава и синовита, уменьшить размер и плотность оссификатов в мягких тканях (по данным УЗИ), значительно понизить или купировать болевой синдром, уменьшить плотность и размер застарелых гематом.
4. В результате проведенных исследований были определены **показания:** крем-гель Алантофосфон рекомендуется к применению как наружное средство в клинических, амбулаторных и домашних условиях в составе комплексной терапии дегенеративно-дистрофических заболеваний ОДА: остеохондроза, остеоартроза, тендовагинитов, бурситов, лигаментитов и иных заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом, а также при лечении пациентов с посттравматической гематомой.

Практические рекомендации

Крем-гель Алантофосфон может использоваться длительное время; может быть применен при хронических заболеваниях суставов, сопровождающихся разрушением хрящевой ткани (деформирующие остеоартрозы, остеохондроз, ревматоидные артриты); для ускорения реабилитации после переломов костей, повреждений капсулы суставов, связок; при повреждении и воспалении сухожилий, слизистых сумок (бурситы); при дегенеративных заболеваниях мягких тканей в области сустава, в том числе с наличием воспалительного экссудата и оссификатов; при острых травмах и ушибах мягких тканей.

Список литературы

1. Эрдес Ш. Ф., Фоломеева О. М. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации. // Научно-практическая ревматология. — 2007. — № 4. — С. 4–10.

2. Галушко Е. А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2011. — 35 с.
3. Алексеев В. В. Современные представления и основные принципы. // Русский медицинский журнал. — 2011. — № 19 (специальный выпуск «Болевой синдром»). — С. 6–11.
4. Зайцева Е. М., Алексеева Л. И., Смирнов А. В. Причины боли при остеоартрозе и факторы прогрессирования заболевания. // Научно-практическая ревматология. — 2011. — № 1. — С. 50–57.
5. Алексеева Л. И. Современные подходы к лечению остеоартроза. // Русский медицинский журнал. — 2003. — № 11 (4). — С. 201–205.
6. Murray C., Lopez A. D. The global burden of disease. — Geneva: World Health Organization, 1997.
7. Wolfe M. M., Lichtenstein D. R., Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroid antiinflammatory drugs. N. Engl. J. Med., 1999; 340: 1888–99.
8. Mukherjee D., Nissen S. E., Topol E. J. Risk of cardiovascular events asso COX-2 inhibitors. JAMA, 2001; 286: 954–959.
9. Walker-Bone K. Javaid K., Arden N., Cooper C. Medical managmentof osteoarthritis. BMJ, 2000; 321:936–940.
10. Машковский М. Д. Лекарственные средства. — 16-е изд. — 2012. — М.: Медицина. — 1216 с.
11. Насонов Е. Л. Клинические рекомендации и алгоритм для практикующих врачей. // Ревматология. — М., 2004. — С. 17.
12. Матковская Т. А., Попов К. И., Э. А. Юрьева. Бифосфонаты. Свойства, строение и применение в медицине. — М.: Химия, 2001. — С. 156.
13. Барышникова Г. И. Разработка и исследование лекарственных форм ксидифона: автореф. дис. ... к. фарм. наук. — М., 1985. — 21 с.
14. Zhang W. Y., Li-Wan-Po A. The effectiveness of topically applied capsaicin. A metaanalysis. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1994, 46, 517–522.
15. Государственный реестр лекарственных средств. М., «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2004, Т. 2. — С. 1615.

