

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ОСТЕОАРТРОЗА

АЛФЛУТОП В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

В статье обсуждаются экспериментальные данные, доказавшие способность Алфлутопа стимулировать пролиферацию и обновление хондроцитов, ингибировать *in vitro* внеклеточное высвобождение цитокина IL-6 и хемокина IL-8 по сравнению с контрольными клетками, ингибировать VEGF (проангиогенный фактор, биохимический проактивный фактор в деструктивных процессах ОА), а также продемонстрировавшие наличие у Алфлутопа антиоксидантного действия. Приведены данные многочисленных клинических исследований (в том числе двойных слепых плацебо-контролируемых), свидетельствующие о наличии у него выраженного анальгетического эффекта, развивающегося в первые недели применения у больных остеоартрозом, в том числе и с периаартритами, остеохондрозом, с болями в спине различного генеза, а также о наличии противовоспалительного эффекта и позитивном влиянии на качество жизни больных остеоартрозом. На высоком доказательном уровне подтверждается структурно-модифицирующее действие Алфлутопа и его безопасность.

Ключевые слова: остеоартроз, цитокины, металлопротеазы, оксидативный стресс, Алфлутоп, клиническая эффективность.

N.V. CHICHASOVA, MD, Prof., Institute of Vocational Education, Sechenov First Moscow State Medical University

MODERN OSTEOARTHRITIS THERAPY: ALFLUTOP IN CLINICAL PRACTICE, EXPERIMENTAL AND CLINICAL DATA

The article discusses experimental data that demonstrated the ability of Aflutop to stimulate proliferation and regeneration of chondrocytes, to inhibit *in vitro* extracellular release of IL-6 cytokine and IL-8 chemokine compared to control cells, to inhibit VEGF, a proangiogenic factor, a biochemical proactive factor in destructive processes of OA, as well as the proven existence of the antioxidant activity of Aflutop. The data of numerous clinical studies (including the double blind placebo-controlled) show that it has an expressed analgesic effect, developing in the first weeks after administration in osteoarthritis patients, including with periarthritides, osteochondrosis, with back pain of different genesis, and the existence of the anti-inflammatory effect and a positive impact on the quality of life of osteoarthritis patients. At a high evidentiary level, the structural modifying effect of Aflutop and its safety is confirmed.

Keywords: osteoarthritis, cytokines, metalloproteases, oxidative stress, Aflutop, clinical effectiveness.

Остеоартроз (ОА) – заболевание, поражающее значительную часть населения. Около 80% всех пациентов с заболеваниями суставов составляют именно больные ОА [1, 2]. Многие годы считалось, что ОА является следствием возрастного «изнашивания» хряща. Однако патогенез ОА намного сложнее. Существует большое количество факторов, влияющих на развитие и прогрессирование основных звеньев патогенеза ОА: деструкция хряща, синовиальное воспаление, ригидность субхондральной кости. Рентгенологические признаки ОА обнаруживаются значительно чаще, чем клинические, частота и тех и других нарастает с возрастом. Например, в США до 70% населения в возрасте старше 65 лет имеют определенные рентгенологические признаки заболевания [3], клинические же симптомы ОА в целом наблюдаются не более чем у 10–20% населения земного шара. Риск утраты трудоспособности в группе больных с гонартрозом сравним с таковым в группе больных пожилого возраста, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, и выше, чем при других заболеваниях. Проблема ОА актуальна и для нашей страны. Так, по данным эпидемиологического исследования, проведенного в рамках межрегиональной программы «Социальные и экономические последствия ревматических заболеваний» (скринингом было охвачено 76 136 человек в 12 регионах РФ), распространенность ОА в России составила 13,3% [4].

Наиболее значимым клиническим проявлением ОА является боль. Известно, что сокращение продолжительности жизни у пожилого контингента в большей степени зависит от интенсивности боли, чем от наличия или отсутствия жизнеугрожающих заболеваний (ИБС, артериальной гипертензии и пр.) [5]. При оценке выживаемости 1 525 больных, из которых 370 страдали ОА (24%), 246 – сердечно-сосудистыми болезнями (16%), а 109 имели сочетание ОА и сердечно-сосудистых заболеваний, оказалось, что относительный риск (95% CI) 5-летней смертности больных ОА, имевших интенсивность боли >40 мм по визуальной-аналоговой шкале (ВАШ), по сравнению с больными, имевшими боль <40 мм, был равен 4,2 (1,6–12) при отсутствии различий по возрасту и полу [5]. По данным обследования более 4000 больных, средний возраст которых составил $61,1 \pm 9,1$ года, симптоматический ОА приводил к быстрому развитию деформаций коленных суставов: относительный риск развития деформаций в этой группе больных составил 8,9 (95% CI 3,1, 25,5) в сравнении с пациентами с гонартрозом, не имевшими боли, а только рентгенологические признаки ОА [6]. Гонартроз является наиболее частой причиной нарушения ходьбы у пожилых людей [7, 8].

Таким образом, купирование (или уменьшение интенсивности) боли при ОА становится центральной задачей в терапии этого заболевания, так как это не только приводит к улучшению качества жизни больного, но и влияет на ее

продолжительность. Несмотря на расхождения, имевшиеся до недавнего времени в рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR), Американского колледжа ревматологов (ACR), Международного общества по изучению ОА (OARSI), все они предусматривают назначение препаратов с обезболивающим эффектом – парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [9–11]. Но проведение анальгетической терапии у лиц пожилого возраста осложняется наличием сопутствующей патологии, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [12, 13]. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) имеет свои ограничения у больных, имеющих повышенный риск развития осложнений. Они должны применяться короткими курсами, хотя это не предохраняет от развития осложнения со стороны ЖКТ [14] и не всегда обеспечивает стабильное обезболивание. Учитывая хондронегативное действие большинства неселективных НПВП (нсНПВП) на метаболизм суставного хряща [15, 16], предпочтительнее использовать селективные НПВП (сНПВП), но и это не всегда возможно при высоком риске СС-осложнений. Хотя влияние парацетамола на симптомы ОА минимально (незначительное уменьшение боли, не установленное достоверно влияние на скованность и функцию), он широко применялся, так как считалось, что он безопасен и дешев. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и ОА (ESCEO), проведя анализ предложений различных экспертных групп для создания консенсуса по ведению больных ОА [17], предложило алгоритм, в котором четко прослеживается осторожный подход к применению НПВП, подтверждается эффективность медленнодействующих симптом-модифицирующих препаратов – SYSADOA (хондроитина сульфата, глюкозамина и внутрисуставного введения гиалуронатов). Эксперты ESCEO в данном алгоритме обозначили, что назначение медленнодействующих препаратов SYSADOA (хондропротекторов) должно осуществляться уже на первых этапах лечения ОА, а назначение НПВП оставлено для больных с недостаточным симптом-модифицирующим действием SYSADOA. В этой редакции авторы, основываясь на данных по безопасности парацетамола, предлагали его как препарат, с которого также можно начинать обезболивание, но последний метаанализ [18] показал, что подавляющее большинство рандомизированных клинических исследований (РКИ) оценки его роли в лечении хронической боли продолжались не более 6 месяцев, а достоверный эффект зарегистрирован в 6-месячном исследовании только в отношении функции, но не боли [19]. В последнее время накопились данные о нежелательных явлениях (НЯ), связанных с применением парацетамола, суммированные в систематическом обзоре [20] (в обзор включено 18 880 исследований, 665 889 пациентов, принимающих и не принимающих парацетамол). Установлено, что:

- 1) лечение парацетамолом в дозе > 3 г/с ассоциируется с увеличением риска госпитализации из-за ЖКТ-перфораций, язв или кровотечения [HR = 1,20; 95% CI 1,03–1,40];

- 2) снижение функции почек у женщин при длительном употреблении или приеме > 3 г/с [OR = 2,04; 95% CI 1,28–3,24] связано со снижением клубочковой фильтрации >30 мл/мин;
- 3) увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний;
- 4) увеличение смертности.

Эти данные послужили поводом для разработки новой редакции алгоритма ведения больных ОА ESCEO-2016 [21], согласно которой лечение ОА следует начинать с SYSADOA, а парацетамол использовать непродолжительное время как анальгетик, если требуется.

Среди SYSADOA больше всего данных об эффективности хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина (ГА). Эти субстанции много лет с успехом используются в лечении ОА. Наличие у них обезболивающего эффекта и безопасность применения показаны в многочисленных рандомизированных исследованиях (РКИ) и обобщены в систематических обзорах и метаанализах [22–26]. Анальгетическое действие ХС и ГА при пероральном приеме развивается медленно и реализуется через 3–4 месяца, позволяя уменьшить дозу НПВП или отменить их. Такой подход повышает безопасность лечения, что особенно важно в связи с высокой коморбидностью у больных ОА [27], часто делающей терапию ОА недостаточно эффективной [13, 28].

Инъекционная терапия позволяет достичь более быстрого обезболивающего эффекта, как это было показано в открытых исследованиях эффективности и безопасности Алфлутопа – инъекционного SYSADOA. Однако доказательная база инъекционных хондропротекторов отличается от таковой для пероральных препаратов. Далеко не все представители этой группы препаратов имеют твердую доказательную базу, включающую слепые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования.

Препарат Алфлутоп давно используется в лечении ОА. В его состав входят сульфатированные гликозаминогликаны, аналогичные матриксу гиалинового хряща: хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматан-сульфат, кератансульфат, низкомолекулярные полипептиды (≤ 50 кДа), свободные аминокислоты и микроэлементы (Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn). Хондроитинсульфаты (ХС) – самые распространенные гликозаминогликаны в организме человека; они содержатся в хряще, коже, сухожилиях, связках, артериях, роговице глаза. Хондроитинсульфаты являются важным составным компонентом агрекана – основного протеогликана хрящевого матрикса. В организме человека встречаются 2 вида ХС: хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат. Они построены одинаковым образом, отличие касается положения сульфатной группы в молекуле N-ацетилгалактозамина и биологических свойств. Свойства натурального ХС могут варьировать в достаточно широких пределах в зависимости от сырья, из которого он извлечен, что определяется различиями в строении ХС разного происхождения: активность и фармакологические свойства разных ХС определяются гетерогенностью их молекул, которая характеризуется разной степенью сульфатирования (количеством сульфатных групп), разным соотношением позиций сульфатных групп (4 и 6), разной величиной ионного заряда, разной

Рисунок 1. Регуляция воспаления при метаболическом синдроме

торов (цитокинов IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, интерферона- γ и фактора некроза опухоли; хемокинов, адипокинов, факторов роста, дериватов липидов, таких как арахидоновая кислота и простагландин E_2) [35].

С учетом новых данных о патогенезе ОА целесообразно рассмотреть способность Алфлутопа влиять на некоторые медиаторы воспаления и деградации при ОА, а также стимулировать хондрогенез, что было показано в исследованиях *in vitro* [36, 37]. В качестве биологического материала и клеточной модели была выбрана стандартизированная линия нормальных человеческих хондроцитов CHON-001 для обеспечения повторя-

емости и воспроизводимости эффекта продукта. Определение пролиферации клеток посредством выделения последующих поколений было выполнено с использованием маркировки флуоресцентным красителем CFSE 1 μ M (карбоксифлуоресцеин диацетат сукцинимидил эстер) и с помощью анализа проточной цитометрии. Интенсивность флуоресценции уменьшается по мере удаления поколений от родительской популяции. Результаты оцениваются как индекс пролиферации или как вариация процента клеток в родительской популяции. Воздействие препарата Алфлутоп *in vitro* очевидно и подтверждается стимуляцией пролиферации (рис. 2) и обновления хондроцитов (рис. 3), поддержанием взаимосвязей между клетками и внеклеточным матриксом вследствие сверхэкспрессии интегринов $\alpha 2 \beta 1$ и легкой модуляцией внеклеточного TGF β (рис. 4) в человеческих хондрокитах (CHON-001). Как показано на рисунке 2, Алфлутоп улучшает клеточный пролиферативный статус за счет увеличения пролиферации хондроцитов приблизительно на 50% по сравнению с контрольными клетками. Синтез ДНК усиливался на 47% по сравнению с контрольной клеткой, генерируя генетический субстрат для последующих репликативных фаз цикла деления [36]. Алфлутоп ингибировал *in vitro* вне-

величиной молекулярной массы. ХС, полученный из морских организмов (морских рыб, акулье хряща и др.), отличается низким содержанием сульфатных групп в 4-м положении и высокой плотностью анионного заряда, который определяют сульфатные группы, а ХС, полученные синтетическим путем, характеризуются наличием три- и тетра-сульфатных групп, что никогда не встречается в ХС природного происхождения. Кератансульфаты (КС) – наиболее гетерогенные гликозаминогликаны; отличаются друг от друга по суммарному содержанию углеводов и распределению в разных тканях. КС I находится в роговице глаза. Кератансульфат II был обнаружен в хрящевой ткани, костях, межпозвоночных дисках. Кератансульфат II входит в состав агрекана и некоторых малых протеогликанов хрящевого матрикса. В отличие от других гликозаминогликанов, КС вместо гексуроновой кислоты содержат остаток галактозы. Дерматансульфат (ДС) содержится в тканях животных, особенно в коже, кровеносных сосудах, сердечных клапанах, в составе малых протеогликанов (бигликана и декорина) ДС содержится в межклеточном веществе хрящей, межпозвоночных дисков, менисков.

Получены новые данные о патогенезе ОА, которые свидетельствуют, что ферменты, участвующие в деградации хряща, относятся к семейству металлопротеиназ (ММР) и регулируются провоспалительными цитокинами; синовит различной интенсивности практически облигатно присутствует при ОА, и его интенсивность коррелирует с прогнозом [29, 30]; ожирение при ОА не только оказывает механическое воздействие на опорные суставы, но и играет роль в развитии ОА кистей [31]; наличие метаболического синдрома (абдоминальное ожирение, сахарный диабет или инсулинорезистентность, повышение уровня холестерина и артериальная гипертензия) также является независимым фактором риска развития ОА [32], его прогрессирования и увеличения боли [33]. Многочисленные исследования подтверждают, что метаболические нарушения участвуют в регуляции воспаления при ОА [34], поскольку и лептины, и адипокины участвуют в патогенезе ОА, а инфрапателлярный жир является локальным паракринным медиатором суставного воспаления – источником растворимых медиа-

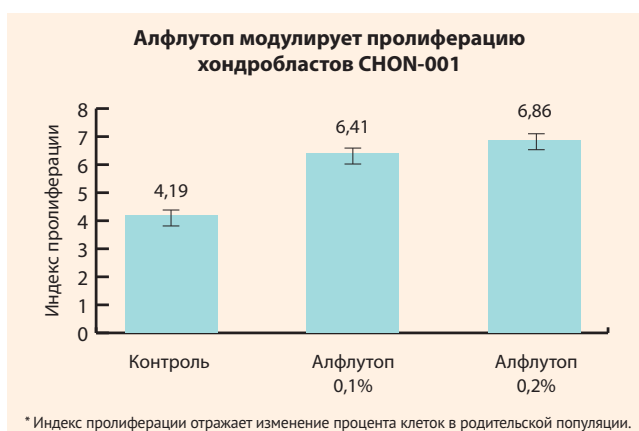
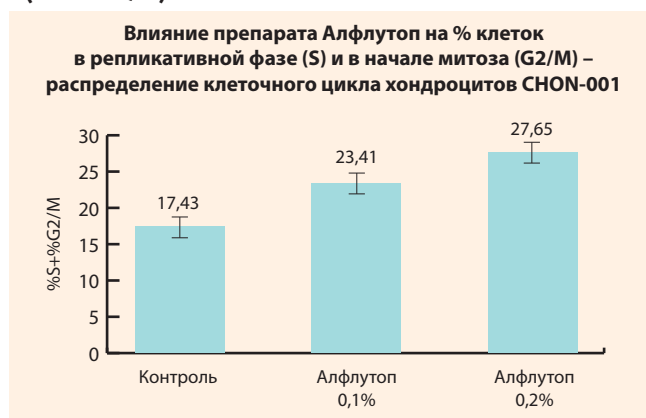
Рисунок 2. Вариация индекса пролиферации *

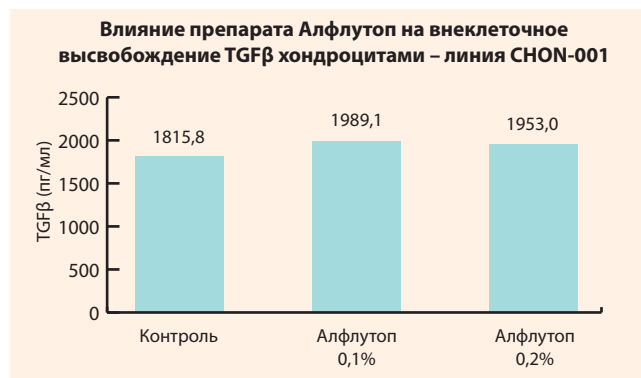
Рисунок 3. Распределение фаз клеточного цикла (%S+%G2/M)



клеточное высвобождение цитокина IL-6 на 16% по сравнению с контрольными клетками и хемокина IL-8 на 35% [37]. Также Алфлутоп ингибировал на 56% VEGF, важный проангиогенный фактор, недавно отмеченный как биохимический проактивный фактор в деструктивных процессах ОА. Показано антиоксидантное действие Алфлутопа, что также имеет позитивное значение, так как известно, что оксид азота способен ингибировать синтез макромолекул хряща, стимулировать активность MMP, увеличивать количество простагландинов и лейкотриенов, уменьшать выработку противовоспалительных цитокинов, способствовать апоптозу хондроцитов (рис. 5) [37, 38]. Эти данные с учетом основного механизма действия Алфлутопа – угнетения активности гиалуронидазы и увеличения синтеза гиалуроновой кислоты – объясняют его основные положительные эффекты, продемонстрированные в различных клинических исследованиях (в том числе и в двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных).

Анальгетический и противовоспалительный эффекты, развивающиеся довольно быстро по окончании 4-недельного курса введения препарата внутримышечно (в/м) больным с коксартрозом или при комбинации в/м и внутрисуставного (в/с) введения больным с гонартрозом, продемонстрированы в открытом клиническом исследовании, где показано и последствие Алфлутопа в интервалах между курсами [39]. В этом исследовании противовоспалительное действие препарата подтверждено данными УЗИ (достоверное уменьшение толщины синовиальной оболочки). Устойчивость эффекта Алфлутопа при повторных курсах в течение нескольких лет показана в другом проспективном 5-летнем исследовании [40], при этом авторы отметили, что уже через 6 месяцев после первого курса терапии Алфлутопом была очевидна положительная динамика всех клинических показателей: выраженность боли по ВАШ в покое и при ходьбе снизилась от исходных значений $36,12 \pm 13,23$ до $20,55 \pm 8,45$ мм ($p < 0,01$). У 70% больных боли в суставе были купированы и у 30% уменьшились. Достоверно отличались от исходных значения функционального индекса Леккена, всех шкал индекса WOMAC (боли, скованности, функции; глобальный: исходно $168,65 \pm 54,13$, $45,74 \pm 12,44$, $564,72 \pm 148,75$,

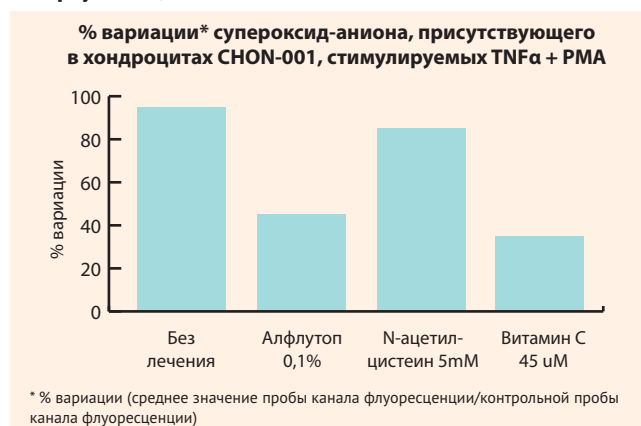
Рисунок 4. Внеклеточное высвобождение TGFβ в клеточной линии CHON-001 при лечении препаратом Алфлутоп



$728,64 \pm 170,55$ мм), составив через 6 мес. после первого курса $5,12 \pm 3,44$ балла, $118,98 \pm 43,87$, $25,76 \pm 12,65$, $387,99 \pm 129,65$, $533,98 \pm 154,43$ мм соответственно ($p < 0,01$). Через 5 лет лечения Алфлутопом положительный эффект терапии по-прежнему сохранялся. В обоих исследованиях [39, 40] применение Алфлутопа позволило значительно уменьшить потребность в НПВП, так что примерно треть больных уже после 1–2 курсов смогли полностью отказаться от дополнительного приема НПВП, а около половины больных отметили уменьшение потребности в их приеме.

Анальгетический и противовоспалительный эффекты Алфлутопа зафиксированы при лечении больных с периаартритами [41]. Препарат вводили или только в/м ($n = 30$), или в/м и периаартикулярно ($n = 16$), контрольная группа ($n = 22$) получала только НПВП и физиотерапию. В обеих группах больных, получавших Алфлутоп, отмечено существенное уменьшение боли в покое, при движении и при пальпации, снижение скованности и ограничения движения, а в контрольной группе только уменьшилась боль при пальпации. Аналогичные результаты получены в

Рисунок 5. Динамика содержания внутриклеточной перекиси водорода в хондроцитах человека – линия CHON-001, стимулированная TNFα+PMA, обработанная Алфлутопом, N-ацетил-цистеином и витамином С



другом открытом исследовании, включавшем больных с гонартрозом ($n = 14$) и поражением сухожильно-связочного аппарата [42]: было отмечено уменьшение боли в покое, при подъеме и спуске по лестнице, улучшение функции по опросникам Мак-Гила, Леккена, индексам, характеризующим поражение периартикулярных тканей, при введении Алфлутопа в область наиболее пораженных энтезисов (5 инъекций по 2 мл) и далее в/м (до 20 введений по 1 мл).

Имеются данные об эффективности Алфлутопа при болях в спине [43–47], причем в одном из исследований препарат был назначен больным с сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких и бронхиальной астмой [44] и не вызвал усугубления сопутствующей патологии. Все авторы отмечают быстрое развитие обезболивающего эффекта (через 1–2 недели), улучшение функциональных показателей, сохранение эффекта в течение месяца после окончания 3-недельного курса лечения (по 1 мл в/м ежедневно) [45].

Доказательная база эффективности Алфлутопа при поражении структур опорно-двигательного аппарата дополнена и проведением двойных слепых рандомизированных исследований.

Левин О.С. [48] в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показал достоверное преимущество Алфлутопа при в/м (1 мл в течение 20 дней) и/или паравerteбральном (по 0,25 мл в 4 точки (суммарно 1 мл) на уровне 2 смежных ПДС 2 раза в неделю 5 раз) введении в уменьшении боли при вертеброгенной люмбоишиалгии.

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 90 больных гонартрозом за 2-летний период были оценены в сравнении с плацебо симптом-модифицирующие [49] и структурно-модифицирующие свойства Алфлутопа [50]. Больные были рандомизированы на 2 группы (по 45 человек), сопоставимые по демографическим и клиническим показателям (табл. 1). Пациенты группы 1 получали в/м инъекции Алфлутопа по 1 мл курсами по 20 дней с 6-месячными интервалами (всего за 2 года 4 курса), пациенты группы 2 получали инъекции изотонического раствора NaCl по той же схеме. Дополнительно пациенты обеих групп получали по потребности 600–1200 мг/сут ибупрофена.

Применение Алфлутопа позволило значительно уменьшить потребность в НПВП, так что примерно треть больных уже после 1–2 курсов смогли полностью отказаться от дополнительного приема НПВП, а около половины больных отметили уменьшение потребности в их приеме

Симптом-модифицирующее действие [49] оценивалось по индексу OMERACT-OARSI, динамике трех шкал индекса WOMAC, EQ-5D [51], боли, общего состояния здоровья (ОСЗ) по ВАШ, по мнению пациента и врача об эффективности лечения. К концу исследования на фоне лечения Алфлутопом отмечено достоверно большее уменьшение

Таблица 1. Исходная характеристика больных, получавших Алфлутоп (группа 1) или раствор NaCl (группа 2)

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
Пол (м/ж)	7/39	2/43	>0,05
Возраст (годы) ($M \pm SD$)	$62,8 \pm 7,2$	$61,6 \pm 8,9$	>0,05
Длительность ОА (годы)	$8,04 \pm 4,3$	$10,1 \pm 6,9$	>0,05
ИМТ ($кг/м^2$)	$30,1 \pm 5,2$	$29,2 \pm 5,1$	>0,05
Rg-стадия: 2 3	33 (73,3%) 12 (26,7%)	38 (84,4%) 7 (15,6%)	>0,05 >0,05
WOMAC боль (ВАШ, мм)	$213,8 \pm 79,9$	$234,5 \pm 90,8$	>0,05
WOMAC скованность (ВАШ, мм)	$83,0 \pm 47,0$	$95,8 \pm 38,8$	>0,05
WOMAC функция (ВАШ, мм)	$590,6 \pm 313,8$	$723,1 \pm 352,3$	>0,05
WOMAC суммарно (ВАШ, мм)	$1024,0 \pm 409,6$	$1101,6 \pm 440,9$	>0,05
EQ-5D (балл)	$0,56 \pm 0,13$	$0,47 \pm 0,22$	>0,05
Общая оценка состояния пациентов (ВАШ, мм)	$56,3 \pm 14,4$	$56,1 \pm 15,4$	>0,05

боли ($p = 0,0003$), динамика скованности достоверно различалась между группами ($p < 0,001$ с учетом поправки на гомогенность Hyunh-Feldt). Достоверное улучшение функции по WOMAC в группе Алфлутопа наблюдалось ко 2-му визиту ($p = 0,0013$, поправка Бонферрони). По суммарному индексу WOMAC к концу исследования также показаны достоверные преимущества Алфлутопа ($p = 0,030$) по сравнению с плацебо (с учетом поправки на гомогенность Hyunh-Feldt). Оценка качества жизни по опроснику EQ-5D показала достоверное улучшение в группе, получавшей Алфлутоп, к концу исследования ($p < 0,005$, поправка Бонферрони). В группе плацебо достоверного улучшения качества жизни не отмечено. Достоверное улучшение общего состояния больных при введении Алфлутопа отмечено к 4-му визиту ($p = 0,0091$, поправка Бонферрони). Ответ на терапию по индексу OMERACT-OARSI в группе Алфлутопа отмечен у 73% больных, в группе плацебо – у 40% (различия составляют 33% и по результатам теста χ^2 достоверны с $p = 0,001$, по результатам двустороннего точного теста Фишера достоверны с $p = 0,002$).

Зарегистрировано и уменьшение потребности в НПВП на фоне курсов Алфлутопа: 21% пациентов полностью отказались от НПВП и 79% уменьшили их суточную дозу. В группе плацебо только 23% больных уменьшили суточную дозу НПВП.

Оценка структурно-модифицирующего действия является сложной задачей. Ранее в 2-летнем открытом исследовании, включавшем 150 больных гонартрозом, получавших Алфлутоп, рентгенологическое прогрессирование было отмечено только у 30% пациентов [52]. В открытом исследовании профессора Н.И. Коршунова и соавт. [53] также отмечено позитивное воздействие Алфлутопа на суставной хрящ: при помощи МРТ выявлен несомненный рост высоты хряща, увеличение плотности хряща у ряда больных и даже факт визуализации хряща у больной с отсутствием его на

бедренной кости до начала лечения Алфлутопом, что может быть объяснено либо репаративными процессами, либо повышением гидрофильности хряща.

При назначении Алфлутопа больным с ОА коленных и тазобедренных суставов и наличием клинических и эндоскопических признаков НПВП-гастропатии отмечалось не только достоверное уменьшение боли и параметров индекса WOMAC, улучшение функции суставов, но и сокращение сроков заживления эрозий и язв желудка и 12-перстной кишки на 2–4 дня по сравнению с контрольной группой, получавшей трамадол

В качестве примера можно привести томограммы больного К. и больного Л. до лечения и через 12 мес. применения Алфлутопа внутрисуставно (2 раза в неделю, 6 инъекций), а затем ежедневно внутримышечно в течение трех недель [53]. На *рисунке 6А* (больной К.) до лечения виден очень слабый сигнал суставного хряща, местами практически отсутствующий, заметны субхондральные эрозии. После лечения отмечается появление сигнала средней интенсивности, отражающего восстановление его структуры. На *рисунке 6Б* (больной Л.) до лечения контуры суставного хряща размыты, в зоне мениска сигнал средней интенсивности, связанный с его суставной поверхностью, что свидетельствует о его разрыве, а также другие среднеинтенсив-

ные сигналы, свидетельствующие о накоплении мукополисахаридов и воды, что является проявлением его артрозной дегенерации. После лечения контуры хряща более четко очерчены, однородны, высота хряща увеличилась. Со стороны мениска видны сигналы меньшей интенсивности, что говорит о частичном восстановлении его структуры.

С учетом современных требований структурно-модифицирующий эффект Алфлутопа был продемонстрирован в 2-годичном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [50] с проведением исходно и через 2 года рентгенографии коленных суставов, исследованием биохимических маркеров дегенерации хряща (СТХ-II и СОМР) исходно, через 3 месяца и в конце исследования. Для унифицированного положения рентгенологически исследуемого сустава использовалось дополнительное оборудование SinaFlexer для фиксации нижней конечности и исследуемого сустава в положении под углом в 20° (Schuss position). Снимки расшифровывались слепым методом (относительно пациентов и препаратов). Динамика рентгенологических изменений определялась по балльной оценке медиальной щели коленного сустава, медиальным и латеральным остеофитам бедренной и большеберцовой кости, субхондральному остеосклерозу.

За период исследования отрицательная рентгенологическая динамика достоверно реже отмечалась при использовании Алфлутопа (*табл. 2*). Замедление сужения суставной щели регистрировалось у 42,5% принимавших Алфлутоп и у 11,8% пациентов группы плацебо



АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ

- 💧 Достоверное уменьшение боли
- 💧 Улучшение функции суставов
- 💧 Достоверное повышение уровня гиалуроновой кислоты в суставной щели
- 💧 Уменьшение дегенерации матрикса суставного хряща*

* Л.И. Алексеева, Е.П. Шаропова, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова, Г.Р. Имаметдинова, Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Л.Н. Денисов. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(2): 174-177. DOI:10.14412/1995-4484-2014-174-177



BIOTENNO
115432, Москва,
пр-т Андропова,
д. 18, корп. 6
8-800-333-24-71
www.alflutop.ru



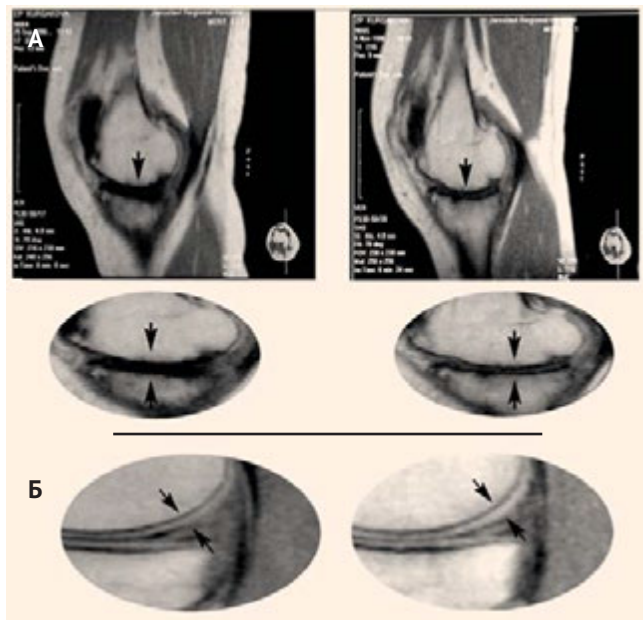
РУПН0122/0/01



Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Рисунок 6. Томограммы коленного сустава больного К. (А) и больного Л. (Б) до лечения Алфлутопом и спустя 12 месяцев



($p = 0,0003$, критерий Уилкоксона), увеличение размеров остеофитов отмечено у 27 и 72% пациентов соответственно (медиальные и латеральные остеофиты бедренной кости $p = 0,0078$, медиальные и латеральные остеофиты большеберцовой кости $p = 0,0001$ и $p = 0,0039$, критерий Уилкоксона). Нарастание субхондрального остеосклероза отмечено только в группе плацебо.

На фоне лечения Алфлутопом через 3 месяца от начала лечения отмечена тенденция к снижению СТХ-II (табл. 3), сохранявшаяся до конца исследования, в группе плацебо позитивной динамики этого показателя не было. При этом отмечено нарастание маркера COMP в группе плацебо, что может свидетельствовать о прогрессировании ОА.

Рисунок 7. Динамика боли (А) и скованности (Б) (WOMAC, ВАШ, мм) на фоне Алфлутопа и плацебо

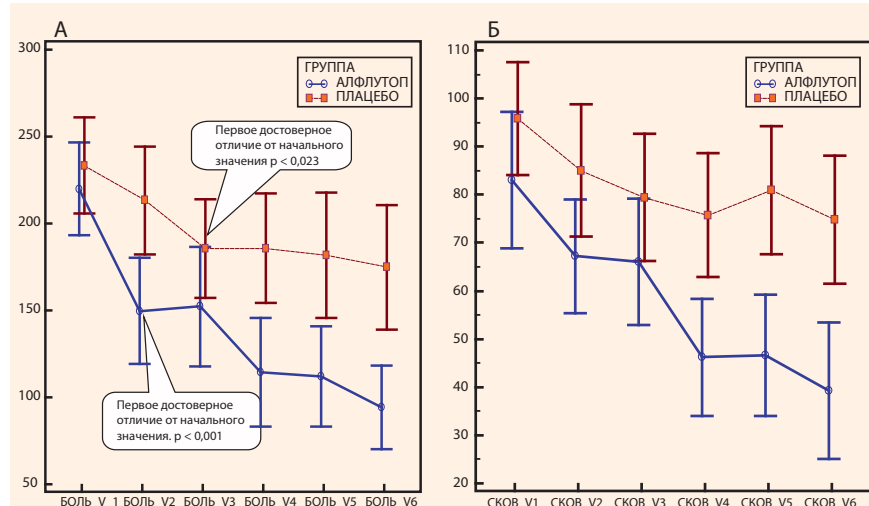


Таблица 2. Динамика рентгенологических изменений у больных, получавших Алфлутоп (группа 1) или раствор NaCl (группа 2)

	Без динамики	Отрицательная динамика
Группа 1 (n = 33)	31 (93,9%)	2 (6,1%)
Группа 2 (n = 37)	24 (61,6%)	15 (38,4%)

Таблица 3. Динамика маркеров деградации хряща у больных, получавших Алфлутоп (группа 1) или раствор NaCl (группа 2)

Группа	СТХ-II, нг/ммоль		COMP, нг/ммоль	
	Исходно	Через 2 года	Исходно	Через 2 года
Группа 1 (n = 39)	5,6 ± 4,4	4,08 ± 3,1	1206,1 ± 448,8	1391 ± 605,4
Группа 2 (n = 38)	4,4 ± 2,97	4,6 ± 3,6	1397,6 ± 733,1	1674,5 ± 1008,9

Таким образом, структурно-модифицирующее действие Алфлутопа доказано в условиях 2-летнего двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного с учетом современных требований (использование фиксированного унифицированного положения исследуемого сустава при серии рентгенограмм, слепая оценка рентгенограмм).

Данные, полученные в экспериментальных и клинико-инструментальных исследованиях, позволяют говорить о наличии у Алфлутопа анальгетического, противовоспалительного, хондропротективного действия. Всеми авторами отмечается и хорошая переносимость препарата. Более того, при назначении Алфлутопа (по 1 мл в/м) больным с ОА коленных и тазобедренных суставов и наличием клинических и эндоскопических признаков НПВП-гастропатии [54]

отмечалось не только достоверное уменьшение боли и параметров индекса WOMAC, улучшение функции суставов, но и сокращение сроков заживления эрозий и язв желудка и 12-перстной кишки на 2–4 дня по сравнению с контрольной группой, получавшей трамадол. Авторы считают, что данный эффект может быть обусловлен повышением в тканях за счет основного механизма действия Алфлутопа концентрации гиалуроновой кислоты, необходимой для эпителизации, а также восстановлением синтеза простагландинов E_2 и F_{2a} , сниженных при приеме НПВП. Возможно, у Алфлутопа имеются и другие эффекты, стимулирующие репаративные процессы, вопрос этот требует дополнительного изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lefeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*, 2011, 377: 2115-2126.
2. Dawson JLI, Linsell L, Zondervan K, et al. Impact of persistent hip or knee pain overall health status in elderly People: a longitudinal population study. *Arthr Rheum*, 2005, 53: 368-374.
3. Hannan MT, Felson DT, Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*, 2000, 27: 1513-1517.
4. Галушко Е.А., Большакова Т.В., Виноградова И.Б. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практ. ревматология*, 2009, 1: 11-17.
5. Pincus T, Sokka T. Abstract presented during the American College of Rheumatology 2005 Scientific Sessions. San Diego, California.
6. White DK, Niu J, Zhang Y. Is symptomatic knee osteoarthritis a risk factor for a trajectory of fast decline in gait speed? Results from longitudinal cohort study. *Arthr Care Res*, 2013, 65: 187-194.
7. Ko SU, Simonsick EM, Husson LM, Ferrucci L. Sex-specific gait patterns of older adult with knee osteoarthritis: results from Baltimore longitudinal study of aging. *Curr Gerontol Geriatr Res*, 2011, 2011: 175763.
8. Sowers M, Jannausch ML, Cross M, et al. Performance-based physical functioning in african-american and Caucasian women at midlife: considering body composition, quadriceps strength, and knee osteoarthritis. *Am J Epidemiol*, 2006, 163: 950-958.
9. Jordan KM, Arden NK, Doherty M. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*, 2003, 62: 1145-1155.
10. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendation for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res*, 2012, 64: 465-474 [review].
11. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSIS Guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22: 363-388.
12. Верткин А.Л., Алексеева Л.И., Наумов А.В. и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. *РМЖ*, 2008, 16(7): 33-37.
13. van Dijk GV, Veenhof C, Schelleviset S, et al. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskelet Disord*, 2008, 9: 95.
14. Helin-Salmivaara A, et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population. *Scand J Gastroenterology*, 2007, 428: 923-932.
15. Blot L, Marcelis A, Devogelaer JP, Manicourt DH. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human articular cartilage. *Br J Pharmacol*, 2000, 131: 1413-1421.
16. Чисасова Н.В. Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов. *РМЖ*, 2005, 13(8): 539-542.
17. Bruyere O, Cooper CC, Pelletier J-P, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Sem Arthr Rheum*, 2014, 44: 252-263.
18. Bannuru RR, Dasi UR, McAlindon TE. Reassessing the role of acetaminophen in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(Suppl. 2): S250.
19. Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthr Rheum*, 2007, 56: 555-567.
20. Robert E, Nune VD, Buckner S, Latchem S. Paracetamol: not safe as e thought? A systematic review of observational studies. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75: 552-559.
21. Bruyere O, Cooper C, Pelletier J-P, et al. A consensus statement on the European Society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – from evidence-based medicine to the real-life setting. *Sem Arthr Reum*, 2016, 45: S-S11.
22. Hochberg MC, Zhan M, Langenberg P. The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24: 3029-3035.
23. Wandel S, Juni P, Tendal B, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *Br Med J*, 2010, 341: c4675.
24. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA*, 2000, 283: 1469-1475.
25. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol*, 2000, 27: 205-211.
26. Richy F, Bruyere O, Ethgen O. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2003, 163: 1514-1522.
27. Dawson JLI, Linsell L, Zondervan K, et al. Impact of persistent hip or knee pain overall health status in elderly People: a longitudinal population study. *Arthr Rheum*, 2005, 53: 368-374.
28. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSIS Guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014 Mar, 22(3): 363-88.
29. Ayral X, Pickering EH, Woodworth TG, et al. Synovitis a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis: results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients. *Osteoarthritis Cartilage*, 2005, 13: 361-367.
30. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6: 625-635.
31. Yasuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69: 761-765.
32. Puenpatom RA, Victor TW. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data. *Postgrad Med*, 2009, 121: 9-20.
33. Shin D. Association between metabolic syndrome, radiographic knee osteoarthritis, and intensity of knee pain: results of a national survey. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99: 3177-3183.
34. Berenbaum F, Griffin TM, Liu-Bryan R. Metabolic regulation of inflammation in osteoarthritis. *Arthr Rheum*, 2017, 69: 9-21.
35. Ioan-Facsinay A, Kloppenburg M. An emerging player in knee osteoarthritis: the intrapatellar fat pad. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(6): 225.
36. Olariu L, Pyatigorskaya N, Dumitriu B, et al. "In vitro" chondro-restitutive capacity of alflutop proved on chondrocytes cultures. *Rom Biotechnol Letters*, 2016, 22(6): 12047-12053.
37. Olariu L, Dumitriu B, Ene DM, et al. Alflutop modulates "in vitro" relevant mechanism of osteoarthritic pathology. *Academy of Romanian Scientist, Ann Series Biol Scientist*, 2017, 6(1): 82-99.
38. Hashimoto S, Takahashi K, Amiel D et al. Chondrocyte apoptosis and nitric oxide production in experimentally induced osteoarthritis. *Arthr Rheum*, 1998, 41: 1266-1274.
39. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Чисасова Н.В. и др. Алфлутоп в терапии остеоартроза. *Научно-практ. ревматология*, 2004, 3: 52-54.
40. Светлова М.С. Игнатьев В.К. Применение алфлутопа в лечении больных остеоартрозом. *Клин. мед.*, 2004, 82 (6): 52-55.
41. Зборовский А.Б., Фофанова Н.А., Деревянко Л.И. и др. Алфлутоп в лечении дегенеративных заболеваний суставов и околоуставных тканей. Тезисы Сибирской научно-практической конференции по актуальным вопросам фармакотерапии. Красноярск, 1997: 36-37.
42. Салихов И.Г., Волкова Э.Р., Якупова С.П. Периапартулярное применение хондропротекторов у больных гонартрозом с признаками поражения сухожильно-связочного аппарата. *Consilium Med*, 2006, 2: 59-61.
43. Ковальчук В.В. Применение препарата Алфлутоп как возможность повышения эффективности традиционной терапии больных, страдающих болями в спине. *РМЖ*, 2014, 10: 777.
44. Мироненко Т.В., Борисенко В.В. Применение Алфлутопа при вертеброгенных болевых синдромах у пациентов с хроническими obstructивными заболеваниями легких и бронхиальной астмой. *Международный Неврал Журнал*, 2011, 1(39): 71-73.
45. Данилов А.Б., Жаркова Т.Р., Ахметджанова Л.Т. Анальгетические свойства препарата Алфлутоп в лечении хронической боли в спине. *Consilium Med*, 2010, 2: 26-29.
46. Левин О.С. Эффективность Алфлутопа при вертеброгенной цервикобрахзалгии (открытое многоцентровое исследование). *Фарматека*, 2008, 6: 48-54.
47. Ходырев В.Н., Голиков Л.Г. Клиническая эффективность алфлутопа при остеоартрозе позвоночника (12-месячное исследование). *Научно-практ. неврол.*, 2003, 3: 104.
48. Левин О.С. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбагои по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. *Научно-практ. ревматология*, 2004, 4: 80-84.
49. Алексеева Л.И., Шарипова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 – оценка симптом-модифицирующего действия препарата. *Научно-практ. ревматол.*, 2013, 51: 532-538.
50. Алексеева Л.И., Шарипова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата. *Научно-практ. ревматол.*, 2014, 52: 174-177.
51. Амирджанова В.Н., Эрдец Ш.Ф. Валидация русской версии общего опросника EUROOL-5D (EQ-5D). *Научно-практ. Ревматология*, 2007, 3: 69-76.
52. Гроппа Л, Мынзату И, Карасава М. и др. Эффективность алфлутопа у больных деформирующим артрозом. *Клин ревматол.*, 1995, 3: 20-22.
53. Коршунов Н.И., Марасаев В.В., Баранова Э.Я. и др. Роль воспаления и оценка хондропротективного действия Алфлутопа у больных с остеоартрозом по данным магнитно-резонансной томографии коленного сустава. *РМЖ*, 2003, 11(23): 1320.
54. Дроздов В.Н., Коломеец Е.В. Применение алфлутопа у больных остеоартрозом с гастропатией, развившейся на фоне лечения НПВП. *Фарматека*, 2005, 20: 125-128.