

Роль хондропротективных препаратов

В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ОСТЕОАРТРИТА

Л.К. ПЕШЕХОНОВА, П.А. КРАСЮКОВ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Воронеж-1 ОАО «РЖД»: 394024, Россия, г. Воронеж, пер. Здоровья, д. 2

Информация об авторах:

Пешехонова Людмила Константиновна – д.м.н., профессор кафедры производственной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая ревматологическим отделением

Негосударственного учреждения здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Воронеж-1 ОАО «РЖД»; тел.: +7 (473) 212-05-15; e-mail: dmmad@yandex.ru

Красюков Павел Александрович – к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский

государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-ординатор ревматологического отделения Негосударственного учреждения здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Воронеж-1 ОАО «РЖД»; тел.: +7 (473) 212-05-15

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена хондропротективной терапии медленно-модифицирующими препаратами третьего поколения, к которым относится Алфлутоп. С позиций доказательной медицины подтверждено и обосновано *in vitro* влияние препарата на патогенетические процессы в хрящевой ткани, его содействие регрессу воспаления в костно-мышечной системе. Представлена серия клинических исследований ведущих специалистов по остеоартриту, в которых доказано, что Алфлутоп обладает противовоспалительным, хондропротективным, анальгетическим действием, его прием позволяет снижать дозы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), и он может применяться у пациентов с коморбидными заболеваниями.

Ключевые слова: остеоартрит, хондропротекторы, симптом-модифицирующий эффект, структурно-модифицирующий эффект

Для цитирования: Пешехонова Л.К., Красюков П.А. Роль хондропротективных препаратов в фармакологической коррекции остеоартрита. *Медицинский совет*. 2019; 6: 100-109. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-100-109>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of chondroprotectors

IN THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

Lyudmila K. PESHEKHONOVA, Pavel A. KRASYUKOV

Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education «Burdenko Voronezh State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 394036, Russia, Voronezh, Studencheskaya St., 10

Non-state Health Care Facility «Road Clinical Hospital at the station Voronezh-1 of JSC» Russian Railways»: 394024, Russia, Voronezh, per. Zdorovia, 2

Author credentials:

Peshekhonoova Lyudmila Konstantinovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Occupational Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Burdenko Voronezh State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of Rheumatology Department, Non-state

Health Care Facility «Road Clinical Hospital at the station Voronezh-1 of JSC» Russian Railways»; Tel.: +7 (473) 212-05-15; e-mail: dmmad@yandex.ru

Krasyukov Pavel Aleksandrovich – Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair for Clinical Pharmacology, Federal State Budgetary Educational Institution of

Higher Education «Burdenko Voronezh State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Resident Physician of Rheumatology Department, Non-state Health Care Facility «Road Clinical Hospital at the station Voronezh-1 of JSC» Russian Railways»; Tel.:

ABSTRACT

The article is devoted to third-generation slow-modifying chondroprotective drug therapy including Alflutop. The evidence-based medicine showed and substantiated *in vitro* effect of the drug on the pathogenetic processes in the cartilage tissue, its promotion of the inflammation regression in the musculoskeletal system. The authors present a series of clinical studies of top osteoarthritis

doctors, which showed that Alflutop had an anti-inflammatory, chondroprotective, analgesic effect, and that the administration of the drug allowed patients to reduce the doses of NSAIDs, and it could be used in patients with comorbid diseases.

Keywords: osteoarthritis, chondroprotectors, symptom-modifying effect, structural-modifying effect

For citing: Peshekhonova L.K., Krasnyukov P.A. The role of chondroprotectors in the pharmacological treatment of osteoarthritis. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 6: 101-109. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-101-109>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

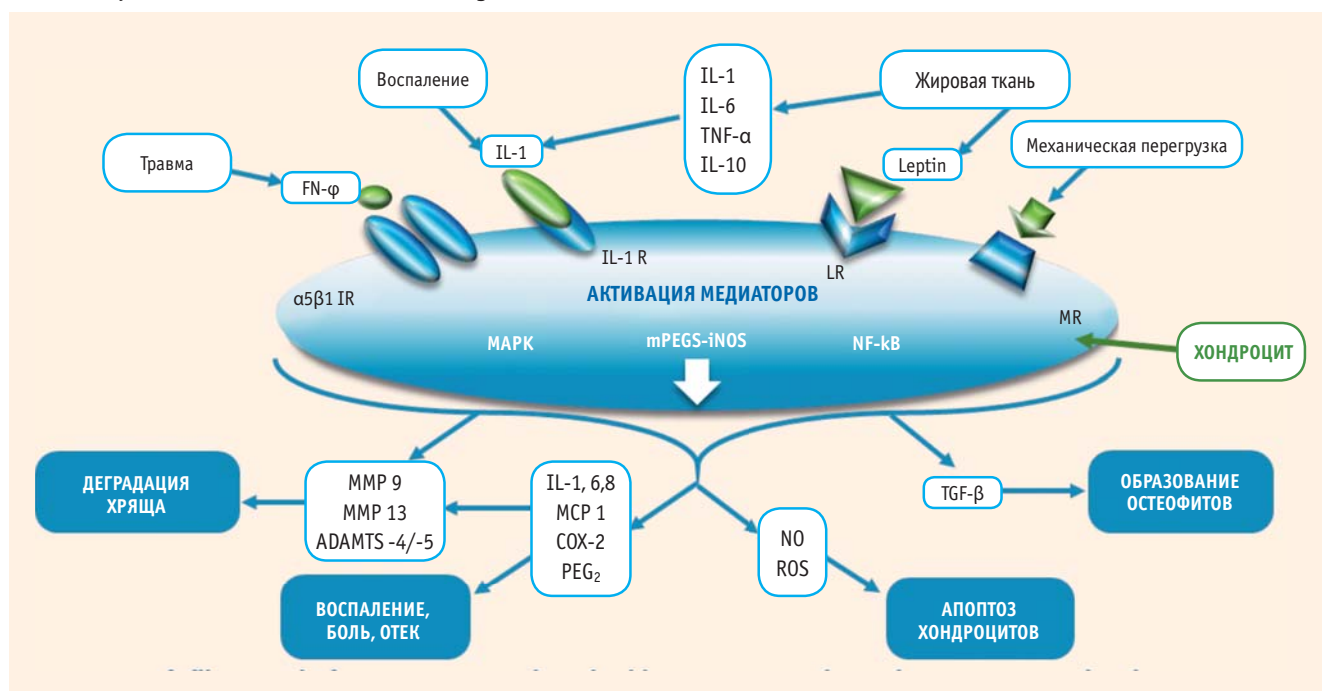
Терапия остеоартрита является актуальной проблемой в связи с высокой распространенностью этого заболевания. Особо следует подчеркнуть медико-социальное значение остеоартрита, так как при этой патологии существенно снижаются функциональные возможности суставов, что является причиной иммобилизации больных и увеличения тяжести течения коморбидных заболеваний: сердечно-сосудистых, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, старческой астении (по данным Минтруда России и Росстата, 2016 г.). Ревматологические заболевания в последние 15 лет являются ведущей причиной инвалидности среди взрослого населения.

Остеоартрит (ОА) – заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса (рис. 1). Доказано, что универ-

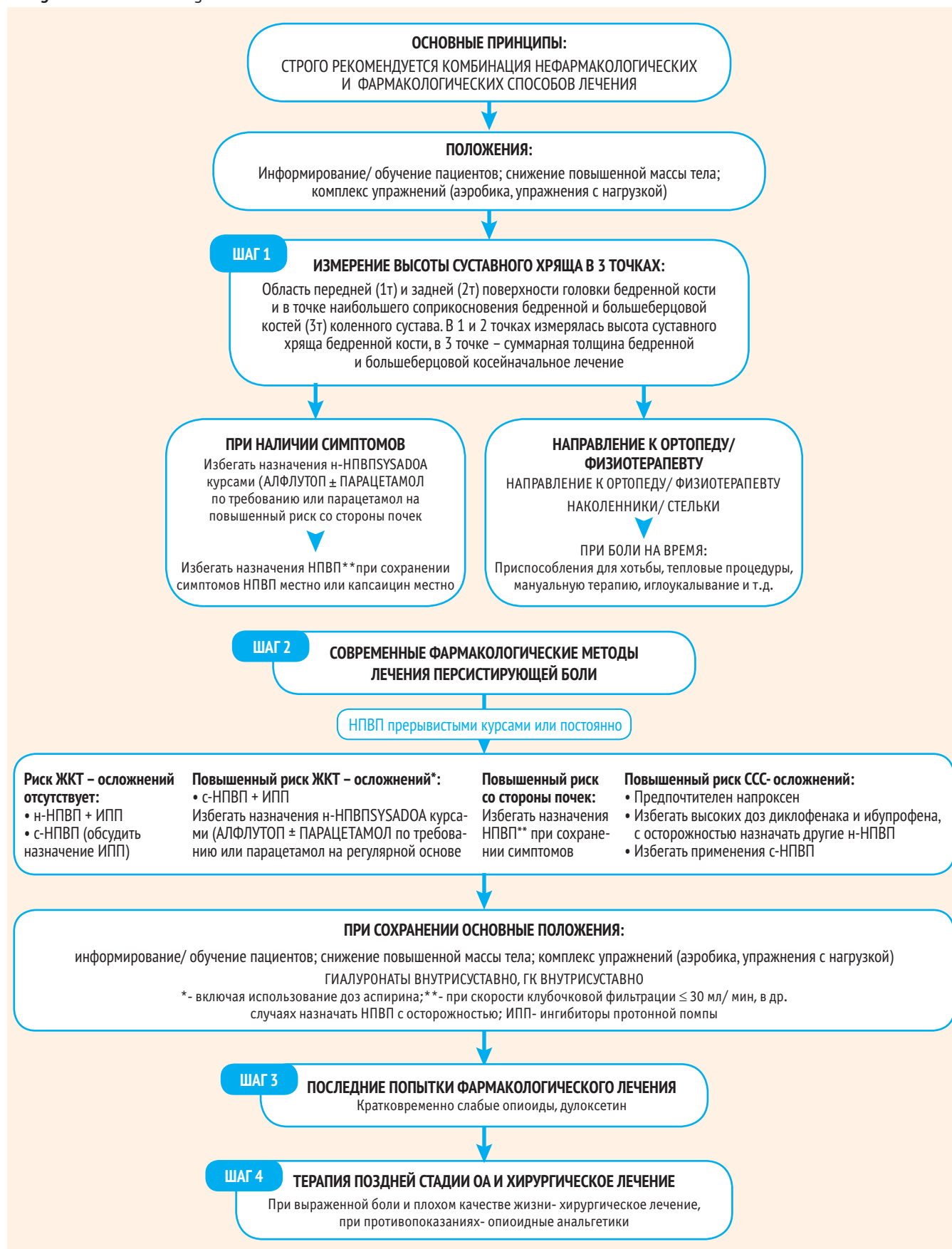
сальным пусковым механизмом развития острой и хронической боли является воспаление. При этом именно воспалительный процесс обуславливает постоянную стимуляцию и, как следствие, сенситизацию периферических болевых рецепторов в области патологического процесса. Основные методы современной фармакологической и нефармакологической терапии содержатся в рекомендациях ESCEO (рис. 2). Согласно классификации медленно-модифицирующих препаратов, к первому поколению относились препараты животного (хрящи, костный мозг) и растительного происхождения, синтезированные в 1960-х гг. Второе поколение составили очищенные хондроитинсульфаты и глюкозамины, полученные из натурального сырья в 1980–1990 гг. Третье поколение (1993) включало комплексные препараты на основе биологически активных субстанций, к которым относился Алфлутоп [1, 2]. Данный препарат был разработан с учетом предыдущего опыта создания и назначе-

● **Рисунок 1.** Патогенетические события, развивающиеся в суставах при ОА: воспаление, метаболические нарушения и апоптоз хондроцитов с последующей деструкцией субхондральной области

● **Figure 1.** Pathogenetic events developing in the OA joints: inflammation, metabolic disorders and chondrocyte apoptosis followed by destruction in the subchondral region



● **Рисунок 2.** Рекомендации ESSEO-2016
 ● **Figure 2.** ESSEO-2016 guidelines

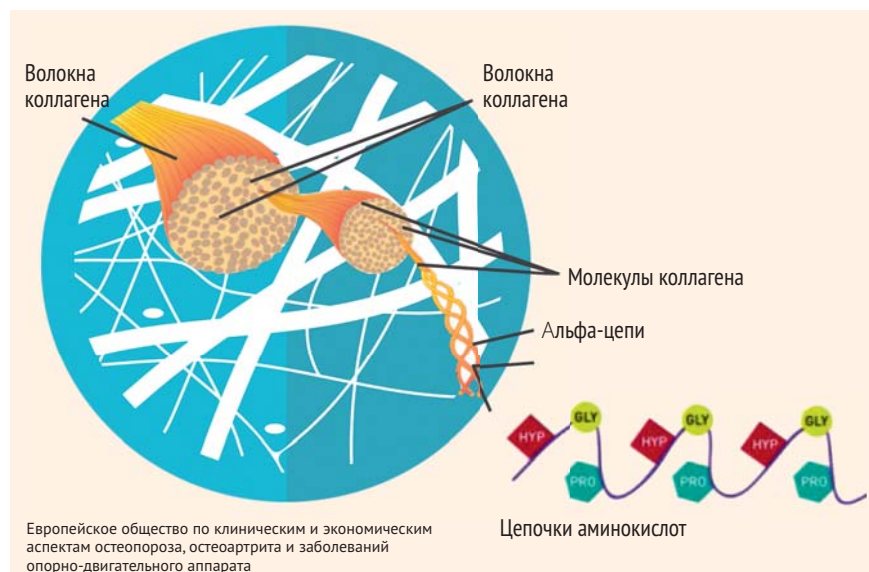


ния хондропротекторов первого и второго поколений, причем этот состав соответствовал матриксу гиалинового хряща. Препараты третьего поколения проявляли эффект в более короткие сроки с наименьшей вероятностью осложнений. В целом Алфлутоп является комплексом сбалансированных элементов, идентичных по составу хрящевому матриксу [3, 4].

В состав препарата входит хондроитинсульфат (ХС) 4 и 6, что позволяет сохранять воду в толще хряща, повышать прочность соединительной ткани [5]. Вместе с тем ХС тормозит резорбцию костной ткани, ускоряет процессы ее репарации, понижает потерю кальция и замедляет прогрессирование остеоартрита. Доказано, что присутствие ХС-4 и ХС-6 существенно улучшает фосфорно-кальциевый обмен в хрящевой ткани [6–8]. Входящий в состав Алфлутопа кератан-сульфат способствует упругости и жесткости конструкций хрящевой ткани, а дерматан-сульфат моделирует активность факторов роста. Нельзя недооценивать роль глюкуроновой кислоты, которая является предшественницей гиалуроновой кислоты. Не менее значима роль мио-инозитол-фосфатов, которые участвуют в регуляции уровней внутриклеточного кальция, входя в состав мембранных липидов [9, 10].

Важнейшую структурно-пластическую роль в организме играют микроэлементы, влияющие на активность и направленность действия ферментов. Микроэлементы входят в состав гидроксиапатита, основного минерального компонента костной ткани [11]. В настоящее время доказана способность микроэлементов регулировать клеточную деятельность, придавая стабильность мембране клетки, причем образуются связи между фосфолипидами и структурными белками гликопротеидами. Несомненна роль микроэлементов в тканеобразовании в результате обеспечения межклеточных связей [12]. В ряде доступных научных работ показано их антиоксидантное действие, способность выводить из организма соли тяжелых металлов, радионуклидов, препятствовать накоплению свинца в костной ткани. Также изучена способность микроэлементов участвовать в проведении нервного импульса и сокращении мышц. При этом каждый микроэлемент выполняет свойственные ему функции. Так, магний участвует в метаболизме глюкозы, окислении жирных кислот, активации аминокислот, в передаче генетической информации при делении клеток. Важной способностью магния является препятствие минерализации хряща и повышение жизнеспособности хондроцитов, а также синтеза хрящевой матрицы во время хондрогенеза. Калий совместно с натрием обеспечивает прохождение электрических импульсов, под-

● **Рисунок 3.** Состав Алфлутопа
● **Figure 3.** Composition of Alflutop



держивая водно-электролитный баланс, также контролируя сокращение мышц, в том числе и мышцы сердца, поддерживая оптимальное артериальное давление. Железо играет важную роль в процессе выработки энергии в мышцах, входит в состав многих ферментов и протеинов различных тканей организма, участвуя в синтезе ДНК и переносе кислорода, а при развитии анемии является стимулятором резорбции кости. Доказано участие железа в синтезе коллагена. Цинк способен ингибировать остеокластическую резорбцию кости, его недостаток способствует патологической активности остеокластов, снижению синтеза коллагена и хондроитинсульфата. Следует отметить, что цинк входит в состав активных центров более двухсот ферментов, в том числе супероксиддисмутазы, одного из основных ферментов антиоксидантной системы. Цинк способен стимулировать клеточную дифференцировку, пролиферацию клеток, необходим для регенерации кожи, волос и ногтей, для заживления ран и торможения развития остеопороза. Медь участвует в образовании фермента супероксиддисмутазы, защищая его от повреждающего действия избыточных свободных радикалов. Медь необходима для предупреждения развития патологии хрящевой ткани, так как играет важную роль в процессе синтеза коллагена-2, ингибируя остеокластическую резорбцию. Входящий в Алфлутоп марганец способствует оптимальному хондрогенезу, повышая синтез протеогликанов, предупреждая остеопению. Марганец является катализатором усвоения кальция, эффективен при остеопорозе. Доказана его роль в передаче нервных импульсов [12].

В состав Алфлутопа также входят аминокислоты, активно формирующие коллаген (рис. 3). При этом следует отметить, что изолейцин способствует восстановлению мышечной ткани после физических нагрузок, валин оказывает стимулирующее действие на мышечный метабо-

лизм, лейцин способствует росту и восстановлению мышечной и костной ткани, лизин – усвоению кальция, поддержанию мышечной массы тела, метионин действует как антиоксидант. Треонин способен поддерживать баланс белков в организме, участвуя в образовании коллагена и эластина в коже. Аргинин определяет выработку гормона роста, гистидин необходим для восстановления и роста тканей.

ВЛИЯНИЕ НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Многочисленные клинические наблюдения, в том числе *in vitro*, доказывают, что Алфлутоп обладает хондропротективным, противовоспалительным, анальгетическим действием и улучшает функцию суставов [13, 14]. При проведении исследований *in vitro* по влиянию препарата Алфлутоп на факторы прогрессирования костно-суставной воспалительной патологии определялась индукция воспаления в клеточной линии человеческих ХЦ (CHON-001) с тремя типами провоспалительных стимулов, анализировалось внеклеточное высвобождение цитокинов (IL-6, IL-8 и VEGF). По результатам исследования было доказано, что Алфлутоп ингибирует клеточное высвобождение IL-6 на 16%, IL-8 на 35%, а VEGF на 56% по сравнению с контрольными клетками [15], что позволяет сделать вывод об участии Алфлутопа в регуляции экспрессии генов провоспалительных цитокинов. По результатам проведенного исследования о вызванной Алфлутопом модуляции указанных выше медиаторов воспаления можно сделать вывод о хондровосстанови-

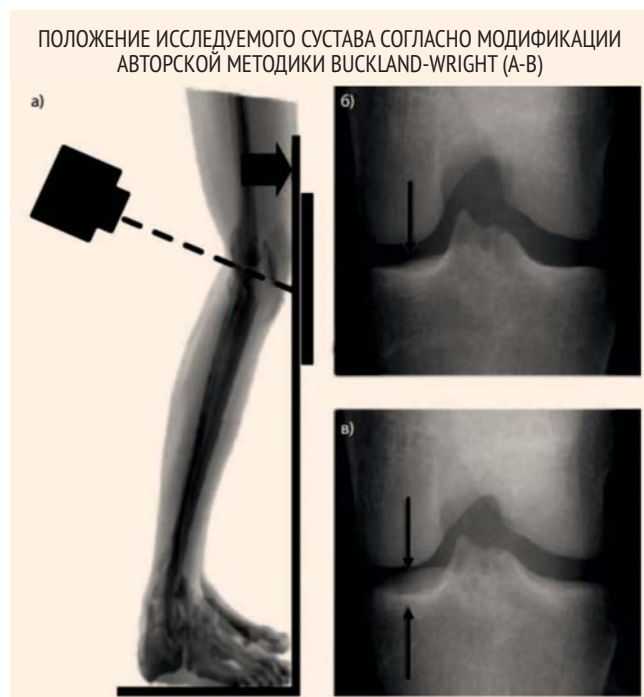
тельном действии препарата при заболеваниях опорно-двигательной системы.

Основная доказательная база по клинической эффективности Алфлутопа была представлена в многоцентровом слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных ОА коленных суставов, выполненном под руководством Л.И. Алексеевой с соавт. В исследование были включены 90 больных с ОА коленных суставов. Первая группа больных получала внутримышечные инъекции Алфлутопа по 1,0 мл курсами 20 дней с 6-месячным интервалом в течение двух лет. Второй группе назначали инъекции плацебо, а в качестве сопутствующей терапии – ибупрофен в дозе 600–1200 мг/сут. Для оценки структурно-модифицирующего действия Алфлутопа в начале и конце исследования выполняли рентгенографию коленных суставов (рис. 4), определяли уровень биохимических маркеров (СТХ-2 и COMP) в динамике. Эффект Алфлутопа проявлялся сразу после завершения курса лечения и имел тенденцию к нарастанию в течение первых трех месяцев [16]. Через 2 года наблюдения оказалось, что отрицательная динамика достоверно реже выявлялась в группе больных, получавших Алфлутоп, по сравнению с группой плацебо (6,1 и 38,4% пациентов соответственно) (рис. 5–7).

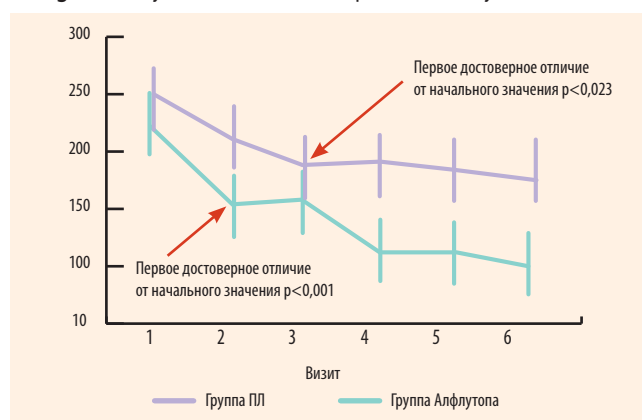
По прошествии двух лет установлено, что увеличение размеров остеофитов в группе плацебо отмечалось у 72% пациентов, а при назначении Алфлутопа – лишь у 27% (медиальные и латеральные остеофиты бедренной кости, критерий Уилкоксона: $p = 0,0078$; медиальные и латеральные остеофиты большеберцовой кости, критерий Уилкоксона: $p = 0,0001$ и $p = 0,0039$ соответственно). Нарастание субхондрального остеосклероза определялось в группе плацебо (критерий Мак-Немара: $p = 0,0313$). Отрицательная динамика чаще наблюдалась у больных с третьей стадией ОА, особенно у получавших плацебо. Так, более чем у половины таких больных имела отрицательная рентгенологическая динамика [17]. Таким образом, на основании двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования был доказан структурно-модифицирующий эффект Алфлутопа при ОА коленных суставов, что подтверждалось уменьшением степени деградации матрикса суставного хряща и замедлением рентгенологического прогрессирования ОА коленных суставов по критериям сужения суставной щели и росту остеофитов [17]. Алфлутоп снижает потребность в НПВП, улучшает состояние больных, в том числе уменьшая боль в суставах и скованность в них, улучшает функциональное состояние суставов, обладает благоприятным профилем безопасности, при этом число ответивших на терапию Алфлутопом достоверно выше по сравнению с плацебо.

В исследовании Н.И. Коршунова с соавт. «Роль воспаления и оценка хондропротективного действия Алфлутопа у больных остеоартрозом по данным магнитно-резонансной томографии коленного сустава» обследовали 49 больных ОА, разделенных на 2 репрезентативные группы по полу, возрасту и стадии болезни. Пациентам 1-й груп-

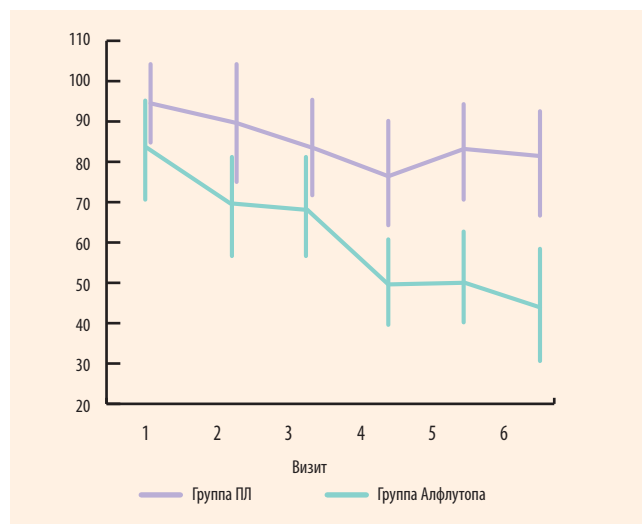
- **Рисунок 4.** Методика рентгенологического исследования
- **Figure 4.** X-ray technique



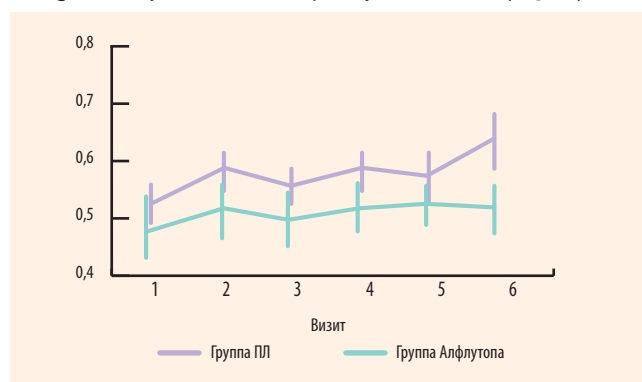
● **Рисунок 5.** Динамика интенсивности боли по WOMAC
● **Figure 5.** Dynamics of WOMAC pain intensity indices



● **Рисунок 6.** Динамика индекса WOMAC
● **Figure 6.** WOMAC Index Dynamics



● **Рисунок 7.** Динамика оценки качества жизни (EQ-5D)
● **Figure 7.** Dynamics of life quality assessment (EQ-5D)

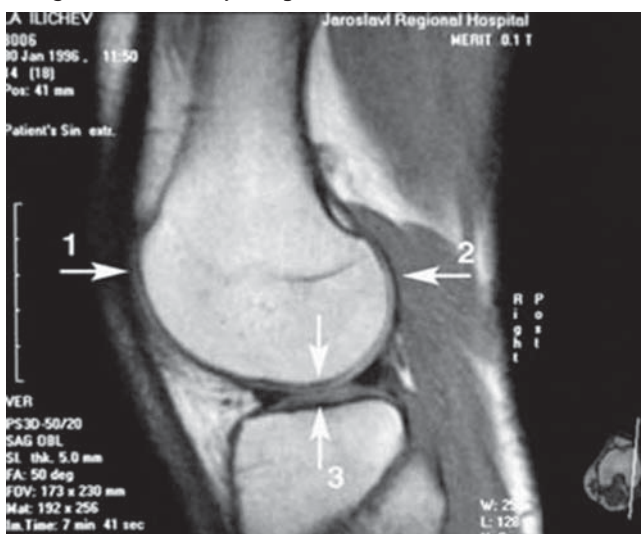


пы проводилось внутрисуставное введение Алфлутопа 2 раза в неделю (6 инъекций), затем ежедневное внутримышечное введение препарата в течение трех недель. Вторая группа получала терапию НПВП без применения хондропротекторов. В течение года было проведено два курса лечения [18]. Проводилось измерение высоты

суставного хряща в трех точках: в области передней, задней поверхности головки бедренной кости, в точке наибольшего соприкосновения бедренной и большеберцовой кости коленного сустава. В первой и второй точках измерялась высота суставного хряща бедренной кости, в третьей точке – суммарная толщина бедренной и большеберцовой кости (рис. 8). Динамика высоты суставного хряща в трех точках латерального и медиального среза коленного сустава представлена на рисунках 9 и 10. Согласно данным, полученным при визуальной оценке МРТ, в результате действия Алфлутопа на структуры коленного сустава в течение 12 месяцев в основной группе улучшение наблюдалось у 40%, ухудшение – у 12%, без изменения – у 48% больных. При этом в контрольной группе улучшение отмечалось у 17%, ухудшение – у 29%, без изменений – у 54% пациентов (рис. 11). На основании проведенного исследования можно констатировать эффективное влияние Алфлутопа на суставный хрящ и его хондропротективное действие.

Применение Алфлутопа в лечении больных ОА изучалось М.С. Светловой и В.К. Игнатьевым на примере 10 больных коксартрозом и 14 больных гонартрозом. В исследовании участвовали больные с ОА первой и второй рентгенологическими стадиями при наличии синовита. Больным основной группы назначался Алфлутоп по 1,0 мл с интервалом 3–4 дня по 2–3 инъекции в сустав с последующим внутримышечным введением по 1,0 мл через день [19]. При оценке эффективности положительный результат в группе Алфлутопа составил 95,8%, который сохранялся спустя три месяца по окончании лечения. Положительные результаты больные отмечали в 83,3% случаев через 6 месяцев, в 75% – через 12 месяцев.

● **Рисунок 8.** Дизайн МРТ-исследования
● **Figure 8.** MRI study design

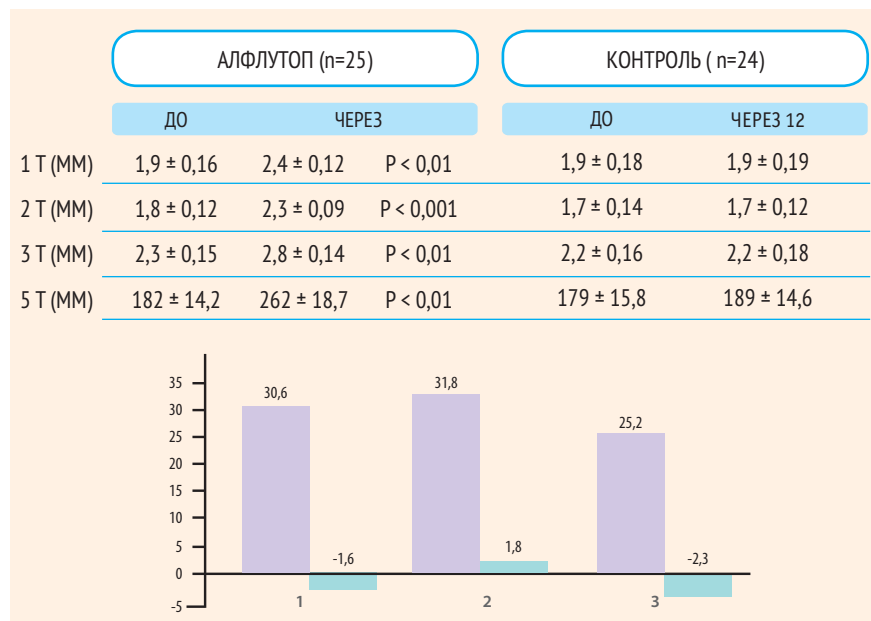


ИЗМЕРЕНИЕ ВЫСОТЫ СУСТАВНОГО ХРЯЩА В 3 ТОЧКАХ:

Область передней (1 т.) и задней (2 т.) поверхности головки бедренной кости и в точке наибольшего соприкосновения бедренной и большеберцовой костей (3 т.) коленного сустава. В 1 и 2 точках измерялась высота суставного хряща бедренной кости, в 3 точке – суммарная толщина бедренной и большеберцовой костей

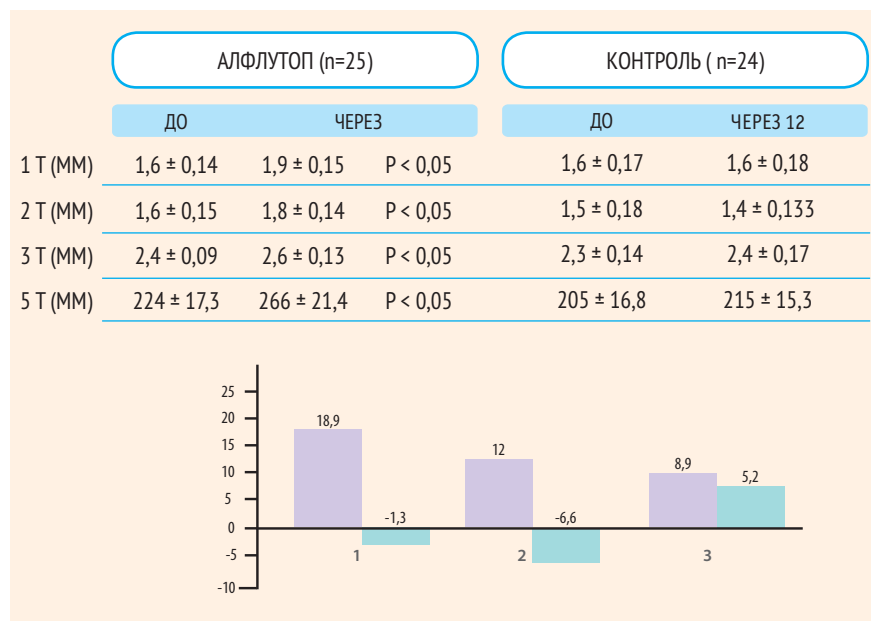
● **Рисунок 9.** Динамика высоты суставного хряща в трех точках латерального среза коленного сустава

● **Figure 9.** Dynamics of the articular cartilage height at three points of the lateral image of the knee joint



● **Рисунок 10.** Динамика высоты суставного хряща в трех точках медиального среза коленного сустава

● **Figure 10.** Dynamics of the articular cartilage height at three points of the medial image of the knee joint



Артросонография, проведенная через 1 год после завершения лечения, показала достоверное уменьшение объема жидкости в полости коленного сустава ($p < 0,05$) и толщины синовиальной оболочки ($p < 0,01$) [20]. Таким образом, Алфлутоп является эффективным средством в лечении ОА, снижающим интенсивность боли в пораженных суставах, улучшающим их функцию и сдерживающим прогрессирование ОА, препарат дает возможность значи-

тельно снизить дозу или полностью отказаться от НПВП. Алфлутоп является более эффективным при гонартрозе с использованием комбинированной схемы его введения, менее эффективным в отношении коксартроза. Повторные курсы терапии Алфлутопом необходимы, так как их проведение значительно улучшает отдаленные результаты лечения.

Л.К. Пешехонова с соавт. провели оценку роли Алфлутопа у 60 больных (37 женщин и 23 мужчины) в терапии остеоартроза, изучив динамику клинических проявлений ОА: болевого суставного синдрома по ВАШ, болей по шкале Лекена, продолжительности утренней скованности, дискомфорта после ночного отдыха, болей при ходьбе, в положении стоя, сидя, динамики функционального индекса WOMAC и шкал опросника HAQ. В группе наблюдения проводилась терапия Алфлутопом по 2,0 мл внутрисуставно 2 раза в неделю (5 инъекций на курс), затем по 1,0 мл внутримышечно 1 раз в день в течение 20 дней. Указанный курс выполнялся 2 раза в год [21]. Динамика оценки болей (дискомфорта и максимальной дистанции передвижения) по шкале Лекена в баллах представлена на рисунке 12. Также проведена сравнительная оценка динамики болей по ВАШ (рис. 13).

Курсовое лечение Алфлутопом обладает значимой положительной динамикой, выражающейся в уменьшении клинических проявлений синовита (флюктуации), отека мягких тканей, толщины синовиальной оболочки. Алфлутоп является эффективным средством лечения больных гонартрозом, так как достоверно влияет на выраженность клинической симптоматики, уменьшая болевой суставный синдром, расширяя функциональные возможности пациентов и улучшая качество жизни.

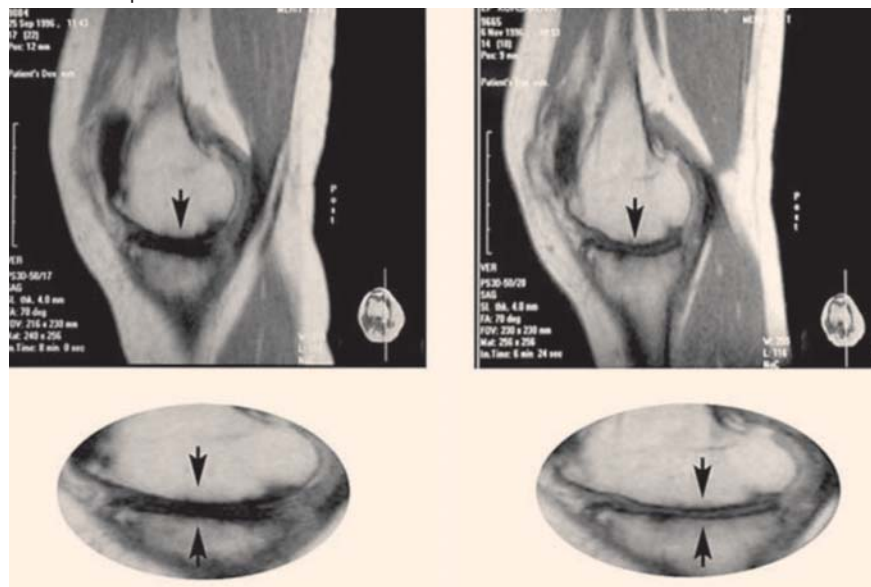
Значительный интерес представляет исследование Н.А. Хитрова «Локальная инъекционная терапия поражений параартикулярных тканей» [22]. В исследовании пациенту за одну процедуру вводилось 2,0 мл Алфлутопа с 0,25%-ным раствором новокаина в болевые точки, соответствующие анатомическому расположению энтезисов пораженных мышц. Процедуру проводили 2 раза в неделю (5 раз). При лечении 15 больных с энтезопати-

ями надостной и подлопаточной мышц было отмечено уменьшение боли по ВАШ с $65,3 \pm 8,4$ до $31,7 \pm 5,6$ мм ($p < 0,05$), увеличение объема движений с $37,6 \pm 6,2$ до $137,4 \pm 12,7$ в угловых градусах; снизилась доза принимаемых НПВП в диапазоне 30-70%. Высокая эффективность Алфлутопа была зарегистрирована при лечении 6 больных с локтевым эпикондилитом при введении 2,0 мл с 0,25%-ным раствором новокаина в болевые точки с проведением пяти сеансов 2 раза в неделю. Также эффективным было лечение 10 пациентов с трохантеритом при введении Алфлутопа в 1-3 болевые точки мягких тканей в области большого вертела. Следовательно, при лечении поражений периартикулярных тканей Алфлутопом получен выраженный клинический эффект. Процедура хорошо переносилась пациентами.

Исследование В.Н. Дроздова и Е.В. Коломийца касалось применения Алфлутопа у больных ОА с гастропатией, развившейся на фоне лечения НПВП [23]. Наблюдались пациенты с гонартрозом и коксартрозом, принимавшие НПВП, у которых развились поражения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, подтвержденные клинически и эндоскопически. Перед включением в исследование, помимо клинического осмотра, выполнялось УЗИ органов брюшной полости, лабораторные клинические и биохимические анализы (общий белок, билирубин, АСАТ, АЛАТ, ЩФ, глюкоза, мочевины, креатинин); эзофагогастродуоденоскопия; исследование уровней ПГ E2 и F2A в слизистой желудка; тест на наличие *Helicobacter pylori*. В основной группе на фоне ежедневного введения Алфлутопа в дозе 1,0 мл курсом 20-21 день проводилось лечение омепразолом 20 мг 2 раза в день в течение трех недель, кларитромицином по 500 мг 2 раза в день и метронидазолом по 500 мг 2 раза в день курсом 7 дней. Пациенты контрольной группы не получали Алфлутоп. По результатам проведенного исследования Алфлутоп уменьшал сроки эпителизации язвенных и эрозивных дефектов, возникших на фоне приема НПВП в сочетании со стандартной противовоспалительной терапией; восстанавливал синтез простагландин-

● **Рисунок 11.** Томограмма коленных суставов до лечения Алфлутопом и спустя 12 месяцев

● **Figure 11.** Tomogram of the knee joints before and 12 months later of treatment with Alflutop



● **Рисунок 12.** Оценка боли (дискомфорта и максимальной дистанции передвижения) по шкале Лекена, баллы

● **Figure 12.** Assessment of pain (discomfort and maximum distance of movement) on Leken scale, scores

ШКАЛА ЛЕКЕНА	ДО ЛЕЧЕНИЯ, БАЛЛЫ	
Продолжительность утренней скованности/ боли после вставания	$2,6 \pm 0,15$	$1,53 \pm 0,21^*$
Боли дискомфорт после ночного отдыха	$3,01 \pm 0,19$	$1,59 \pm 0,12^*$
Боль при ходьбе	$2,95 \pm 0,2$	$1,63 \pm 0,17^*$
Боль дискомфорт в положении сидя в течении 2 ч	$2,56 \pm 0,18$	$1,38 \pm 0,11^*$
Продолжительность стояния – 30 мин усиливает боль	$2,85 \pm 0,19$	$1,39 \pm 0,09^*$
Интегральная балльная шкала Лекена	$13,97 \pm 2,56$	$7,52 \pm 1,15^*$
ПРИМЕЧАНИЕ : * $p < 0,05$ – ДОСТОВЕРНОСТЬ ОТЛИЧИЙ ОТ ИСХОДНЫХ ЗНАЧЕНИЙ		
Алфлутоп достоверно улучшает параметры суставного синдрома при различных степенях функциональной нагрузки суставов, а также при движении		

нов, нарушенный приемом НПВП. Алфлутоп может служить препаратом выбора у больных ОА с развившейся НПВП-гастропатией, которым необходимо продолжать анальгетическую и противовоспалительную терапию. Алфлутоп – безопасный и эффективный препарат для лечения ОА.

- **Рисунок 13.** Сравнительная оценка динамики боли по ВА
 ● **Figure 13.** Comparative assessment of the dynamics of VAS pain indices

ОЦЕНКА БОЛЕВОГО СИНДРОМА	ДО ЛЕЧЕНИЯ, мм	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ, мм
Боли ночью в кровати	2,6 ± 0,15	1,53 ± 0,21*
Боли сидя/лежа	3,01 ± 0,19	1,59 ± 0,12*
Боли в вертикальном положении	2,95 ± 0,2	1,63 ± 0,17*
Боли при движении	2,56 ± 0,18	1,38 ± 0,11*
Болезненность при пальпации	2,85 ± 0,19	1,39 ± 0,09*

ПРИМЕЧАНИЕ : *p < 0,05 – достоверность отличий от исходных значений

Алфлутоп достоверно уменьшает выраженность болей при различных степенях функциональной нагрузки суставов, а также при движении

В настоящее время при формировании программ терапии ОА большое значение придается коморбидным заболеваниям, что определяет обозначение фенотипических вариантов течения ОА. Такую классификацию в 2014 г. предложило OARSI, подчеркивая роль клинических признаков, определяющих фенотипические ОА. Так, по наличию коморбидных состояний разделяют: ОА с коморбидностью и без коморбидности, причем умеренный коморбидный риск определяется пожилым возрастом, ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, наличием в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, эрозий и язв желудочно-кишечного тракта. Высокий коморбидный риск связан с перенесенным инфарктом миокарда, инсультом, болезнями почек, хронической почечной недостаточностью, кровотечениями из эрозий и язв слизистой желудочно-кишечного тракта. Одними из наиболее распространенных фенотипических вариантов течения ОА являются возрастзависимый (обусловленный секреторным воспалительным фенотипом) и метаболический (с присущим ему низкоуровневым воспалением).

В настоящее время доказанными являются клинические состояния, усугубляющие течение ОА. Так, высокий индекс массы тела (от 26 кг/м²) повышает риск ОА на 13%. Ассоциированными состояниями являются артериальная гипертензия, атеросклероз и сахарный диабет 2-го типа, которые способствуют нарастанию риска на 20, 30 и 20% соответственно. Значительно потенцирует риск остеопороз с осложнениями – в среднем на 80%. В клинических исследованиях доказана корреляция риска ОА и процессов хронизации боли. При атеросклерозе хронизация повышается на 90%, а при остеопорозе – на 97%. Согласно научным статистическим исследованиям мультиморбидность среди больных ОА составляет 82,3%, в возрасте 74 лет у мужчин среднее число нозологий достигает 7,1 ± 2,5, а у женщин – 7,0 ± 2,4. Значимым исследованием является определение влияния Алфлутопа на терапию у пациентов с коморбидными заболеваниями, в частности с атеросклерозом [24]. Формирование

артериальной атеросклеротической бляшки и прогрессия атеросклероза тесно связаны с местными и системными воспалительными реакциями, в развитии которых провоспалительные цитокины играют ведущую роль. Согласно проведенным исследованиям, Алфлутоп обладает понижающей активностью на гены, кодирующие провоспалительные факторы IL-1, IL-6, IL-8, уменьшает ядерное перемещение NF-κB за счет увеличения отношения OPG/RANKL. Таким образом, экспериментальные данные подтверждают возможность Алфлутопа замедлять прогрессирование атеросклероза [25]. Подобным образом ожирение и остеоартрит объединяет хроническое неспецифическое воспаление. Жировые клетки (адипоциты) и строма васкулярной фракции клеток белой жировой ткани вырабатывают адипокины, которые делятся на 3 типа: цитокины, факторы системы комплемента и хемоаттрактанты. Таким образом, жировая ткань продуцирует и накапливает провоспалительные цитокины, в связи с чем ожирение сопровождается слабовыраженным воспалительным процессом. Алфлутоп, ограничивая прогрессирование воспаления, оказывает эффективное действие на патогенетические процессы, протекающие у больных ОА при наличии ожирения [25].

ВЫВОДЫ

Оценивая основные клинические эффекты Алфлутопа, подтвержденные в исследованиях, следует отметить его хондропротективный эффект, обусловленный улучшением клеточного пролиферативного статуса за счет увеличения пула хондроцитов и усиления синтеза ДНК, способствующих генерации последующих репликативных фаз цикла деления. Алфлутоп способствует поддержанию взаимосвязей между клетками и внеклеточным матриксом, создающих основу для внеклеточных сигналов синтеза структурных протеинов [13].


Алфлутоп обладает противовоспалительным эффектом благодаря способности ингибировать внеклеточное высвобождение провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8, медиаторов прогрессии воспаления и оказывать значительное противовоспалительное действие в рамках путей сигнализации дегенеративного статуса, что клинически подтверждается динамикой маркеров деградации хряща СТХ-2 и COMP, результатами рентгенографических исследований и магнитно-резонансной томографии [15–18].

При проведении терапии Алфлутопом доказан его анальгетический эффект, выражающийся в оптимизации болевого суставного синдрома и улучшении повседневной активности по оценкам динамики интенсивности боли по ВАШ, WOMAC, шкалам опросника HAQ [2, 3, 5, 6, 10, 16, 19, 21, 22].

В проведенных исследованиях доказана способность Алфлутопа уменьшать дозы принимаемых НПВП [4, 7, 8, 9, 14, 17, 21], что обусловлено его анальгетическим эффектом, а также отмечается гастропротективный эффект [23].

В целом терапия Алфлутопом способствует улучшению качества жизни, что базируется на всех перечисленных выше эффектах, а также укрепляет функциональное

состояние и социальную активность пациентов с коморбидными заболеваниями, в том числе лиц пожилого и старческого возраста [24, 25].

Указанные свойства позволили включить Алфлутоп в клинические рекомендации лечения ОА и широко рекомендовать этот препарат для ведения больных с коморбидными состояниями в общей врачебной практике. 

Поступила/Received 01.08.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Гроппа Л., Мынзату И., Карасава М. и др. Эффективность Алфлутопа у больных деформирующим остеоартрозом. *Клиническая ревматология*. 1995;3:20-22. [Groppa L., Mynzatu I., Karasawa M., et al. The efficacy of Alflutop in patients with deforming osteoarthritis. *Klinicheskaya Revmatologia*. 1995;3:20-22.] (In Russ).
- Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Хондропротективный препарат Алфлутоп в лечении остеоартроза. *Научно-практическая ревматология*. 2001;2:51-53. [Lukina G.V., Sigidin Ya.A. Chondroprotector Alflutop in the treatment of osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2001;2:51-53.] (In Russ).
- Коршунов Н.И. Хондропротективная терапия больных остеоартрозом. *Фарматека*. 2008;12(66):71-74. [Korshunov N.I. Chondroprotective therapy of patients with osteoarthritis. *Pharmateca*. 2008;12(66):71-74.] (In Russ).
- Рачин А.П. Доказательная фармакоаналитика терапии остеоартроза. *Фарматека*. 2007;19:81-86. [Rachin A.P. Evidence-based pharmacanalysis of osteoarthritis treatment. *Pharmateca*. 2007;19:81-86.] (In Russ).
- Лила А.М. Локальная терапия заболеваний суставов. *РМЖ*. 2005;13(8):535-539. [Lila A.M. Local therapy of joint diseases. *RMJ*. 2005;13(8):535-539.] (In Russ).
- Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Шевченко О.В. Инъекционная терапия остеоартроза. *Качество жизни. Медицина. Болезни костно-мышечной системы*. 2003;3:69-72. [Chichasova N.V., Imamedinova G.R., Shevchenko O.V. Injection therapy for osteoarthritis. *Kachestvo Zhizni. Meditsina. Bolezni Kostno-Myshechnoy Sistemy*. 2003;3:69-72.] (In Russ).
- Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Чичасова Н.В., Мач Э.С. Отчет о применении хондропротективного препарата Алфлутоп в терапии остеоартроза. ГУ институт ревматологии РАМН, 2003 г. Сб. материалов по препарату Алфлутоп за 2001–2003.1. Ромфарм компани. 119 с. [Lukina G.V., Sigidin Ya.A., Chichasova N.V., Mach E.V. Report on the use of chondroprotector Alflutop in the treatment of osteoarthritis. State Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, 2003 Collected papers on Alflutop materials for 2001–2003.1. Rompharm company. 119 p.] (In Russ).
- Зборовский А.Б., Мозговая Е.Э. Алфлутоп: опыт многолетнего клинического применения. *Фарматека*. 2006;19:35-40. [Zborovsky A.B., Mozgovaya E.E. Alflutop: experience of long-continued clinical use. *Pharmateca*. 2006;19:35-40.] (In Russ).
- <http://www.chondro.jp/english/04senmon/index.html>.
- Салихов И.Г., Волкова Э.Р., Якупова С.П. Периапикальное применение хондропротекторов у больных гонартрозом с признаками поражения сухожильно-связочного аппарата. *Consilium medicum*. 2006;8(2):59-61. [Salikhov I.G., Volkova E.R., Yakupova S.P. Periarthral application of chondroprotectors in patients with gonarthrosis and signs of tendon-ligament apparatus injury. *Consilium Medicum*. 2006;8(2):59-61.] (In Russ).
- Pepe G.D. and Brandi M.L. Microelements for bone boost: the last but not the least. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2016 Sep-Dec;13(3):181-185.
- Учебник по биохимии. Под ред. Е.С. Северина, 2008. [Biochemistry guide. Under the editorship of E.S. Severin, 2008.] (In Russ.)
- Olariu L., Dumitriu B., Buse E., ROSOIU N. The in vitro effect of Alflutop® product on some extracellular signaling factors involved in the osteoarthral pathology inflammation. *Academy of Romanian Scientists Annals Series on Biological Sciences*. 2015;4(2):7-18.
- Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Хондропротективный препарат Алфлутоп в лечении остеоартроза. Сб. статей «Доказательная медицина. Научное dossier: Результаты клинических исследований в реальной клинической практике за 20 лет применения Алфлутопа 1995–2014 гг.». 2015. [Lukina G.V., Sigidin Ya.A. Chondroprotector Alflutop in the treatment of osteoarthritis. Collected articles «Evidence-Based Medicine. Research dossier: The results of clinical studies in real clinical practice for 20 years of use of Alflutop in 1995–2014.» 2015] (In Russ).
- Risbud M.V. and Shapiro I.M. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. *Not. Rev. Rheumatol*. 2014;10:44-56.
- Алексеева Л.И. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование симптома- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1: оценка симптом-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*. 2013;5:532-538. [Aleksееva L.I., et al. A multicenter blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structural-modifying effect of Alflutop in patients with knee joint osteoarthritis. Communication 1: assessment of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2013;5:532-538.] (In Russ).
- Алексеева Л.И. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптомов структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2: оценка структурно-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):174-177. [Aleksееva L.I., et al. A multicenter blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structural-modifying effect of Alflutop in patients with knee joint osteoarthritis. Communication 2: assessment of the structural-modifying effect of the drug. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2014;52(2):174-177.] (In Russ).
- Коршунов Н.И., Марасаев В.В., Баранова Э.Я. и др. Роль воспаления и оценка хондропротективного действия Алфлутопа у больных остеоартрозом по данным магнитно-резонансной томографии коленного сустава. *РМЖ*. 2003;23:1320. [Korshunov N.I., Marasayev V.V., Baranova E.Y., et al. The role of inflammation and the assessment of Alflutop's chondroprotective effect in patients with osteoarthritis based on magnetic resonance imaging findings in the knee joint. *RMJ*. 2003;23:1320.] (In Russ).
- Светлова М.С. Применение препаратов Алфлутоп и глюкозамина гидрохлорид в лечении больных остеоартрозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ярославль, 2003, 25 с. [Svetlova M.S. The use of Alflutop and glucosamine hydrochloride in the treatment of patients with osteoarthritis: extended abstract of Cand. Sci. (Med.) Dissertation. Yaroslavl, 2003, 25 p.] (In Russ).
- Светлова М.С., Игнатьев В.К. Применение Алфлутопа в лечении больных остеоартрозом. *Клиническая медицина*. 2004;6. [Svetlova M.S., Ignatiev V.K. Use of Alflutop in the treatment of patients with osteoarthritis. *Klinicheskaya Meditsina*. 2004;6] (In Russ).
- Пешехонова Л.К., Красюков П.А., Пешехонов Д.В. Оценка роли Алфлутопа в терапии остеоартроза: показания, клиническая эффективность, переносимость и влияние на качество жизни. *Медицинский совет, Ревматология*. 2016;11. [Peshekhonova L.K., Krasuykov P.A., Peshekhonov D.V. Assessment of the role of Alflutop in the treatment of osteoarthritis: indications, clinical efficacy, tolerance and impact on the quality of life. *Meditsinsky Sovet. Revmatologia*. 2016;11.] (In Russ).
- Хитров Н.А., Локальная инъекционная терапия поражений параартикулярных тканей. *Хирургия*. 2017;11. [Khitrov N.A., Local injection therapy for para-articular tissues injury. *Khirurgiya*. 2017;11.] (In Russ).
- Дроздов В.Н., Коломиец Е.В. Применение Алфлутопа у больных с гастропатией, развившейся на фоне лечения НПВП. *Фарматека*. 2005;20. [Drozov V.N., Kolomiets E.V. Use of Alflutop in patients with gastropathy that developed during the NSAIDs therapy. *Pharmateca*. 2005;20.] (In Russ).
- Lee K.M. et al. Risk factors for osteoarthritis and contributing factors to current arthritis pain in South Korean older adults. *Yonsei Med J*. 2015;56:124-31.
- Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. М.: РНМОТ, 2016. [Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in general medical practice. M.: RNMOT, 2016.] (In Russ).