

Остеоартрит – аспекты фармакотерапии

Денисов Л.Н.¹, Платова А.И.², Меншикова И.В.³, Лиля А.М.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия; ³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34; ³119991, Москва, Трубецкая ул., 8, стр. 2

Основная цель ведения пациентов с остеоартритом (ОА) — обезболивающая и противовоспалительная терапия, замедление прогрессирования болезни и улучшение качества жизни. Для лечения ОА используются симптоматические средства быстрого действия (анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП) и структурно-модифицирующие препараты замедленного действия (хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, их комбинация, пiasкледин, диацереин). Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) проанализировало предложения ряда экспертных групп и выработало консенсус по ведению больных ОА: рекомендовано назначать медленнодействующие препараты уже на ранних стадиях ОА.

В статье приведены данные сравнительных исследований нового отечественного «хондропротектора», активным компонентом которого является биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы, с препаратом алфлутоп. Оценивали анальгетический, противовоспалительный эффект, острую и хроническую токсичность на экспериментальных моделях животных, а также предварительные результаты терапии новым препаратом у больных ОА крупных и мелких суставов.

Ключевые слова: остеоартрит; «хондропротекторы»; алфлутоп; доклинические исследования; эффективность; переносимость.

Контакты: Лев Николаевич Денисов; perevod@irramn.ru

Для ссылки: Денисов ЛН, Платова АИ, Меншикова ИВ, Лиля АМ. Остеоартрит – аспекты фармакотерапии. Современная ревматология. 2018;12(2):97–102.

Osteoarthritis: aspects of pharmacotherapy

Denisov L.N.¹, Platova A.I.², Menshikova I.V.³, Lila A.M.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Research Center for Mental Health, Moscow, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²34, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

The main goal of management of patients with osteoarthritis (OA) is analgesic and anti-inflammatory therapy, deceleration of the progression of the disease, and improvement of quality of life. Fast-acting symptomatic drugs (analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)) and sustained-release structure-modifying drugs (chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, their combination, piascledine, diacerein) are used to treat OA. The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) has analyzed the proposals of a number of expert groups and elaborated a consensus on the management of patients with OA: it has recommended the use of sustained-release drugs just in early OA.

The article gives the data of comparative studies of a new Russian chondroprotector, the active ingredient of which is a bioactive extract from small sea fish, which contains alflutop. It evaluates the analgesic and anti-inflammatory effects and acute and chronic toxicity on experimental animal models and the preliminary results of therapy with the new drug in patients with OA in the large and small joints.

Keywords: osteoarthritis; chondroprotectors; preclinical trials; efficacy; tolerance.

Contact: Lev Nikolaevich Denisov; perevod@irramn.ru

For reference: Denisov LN, Platova AI, Menshikova IV, Lila AM. Osteoarthritis: aspects of pharmacotherapy. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):97–102.

DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-97-102

Остеоартрит (ОА) — самая распространенная форма заболеваний суставов и основная причина инвалидности. В России насчитывается более 4 млн пациентов с установленным диагнозом ОА [1, 2]. Поскольку в эпидемиологических исследованиях распространенность заболевания оценивается в ограниченной популяции, число больных ОА в общей популяции может достигать 15 млн. В России частота ОА составляет более 5:1000 населения в возрасте 18 лет и старше, первичная заболеваемость ОА неуклонно растет, и ежегодно регистрируется около 600 тыс. новых случаев ОА [3]. Приблизительно 50% больных ОА — пожилые люди с ограниченными физическими возможностями и частыми со-

путствующими заболеваниями — артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца [2].

Для контроля активности заболевания и улучшения качества жизни, связанного со здоровьем, в руководствах по лечению ОА наряду с обезболиванием рекомендуются препараты, замедляющие прогрессирование ОА [4]. В многочисленных национальных и международных руководствах по ОА анализируется уровень доказательности для каждого лечебного мероприятия, в нескольких рекомендациях определены приоритетные мероприятия и их последовательность [5–7]. В 2014 г. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартри-

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

та (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) опубликовало алгоритм лечения ОА коленных суставов, который представляет собой практическое руководство для определения первоочередности лечебных мероприятий для врачей разных специальностей [4].

Во время Конгресса ESCEO, состоявшегося в Малаге (Испания) в апреле 2016 г., был проведен семинар для членов международной рабочей группы ESCEO (O. Brewer, C. Cooper, J. Reginster) и группы российских ревматологов и хирургов-ортопедов (Л.Н. Денисов, Е.С. Цветкова, Г.Ш. Голубев и др.), на котором обсуждались алгоритм лечения ОА коленных суставов и возможность его применения в российской клинической практике [8]. Алгоритм лечения ОА коленных суставов включает использование при наличии симптомов базовой фармакотерапии наряду с немедикаментозной терапией. Для лечения ОА применяются две основные группы препаратов: симптом-модифицирующие средства (анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП), которые купируют боль и воспаление в суставах, и структурно-модифицирующие препараты замедленного действия (Symptomatic Slow Activity Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA). Последние не только оказывают симптоматическое действие, но и замедляют темпы прогрессирования ОА. Их отличает медленное развитие эффекта (нередко до 8–12 нед), однако, в отличие от препаратов первой группы, они обладают выраженным последствием, т. е. эффект сохраняется в течение нескольких месяцев после отмены терапии. Эти препараты характеризуются высокой степенью безопасности, поэтому их применение является более перспективным.

К этой группе препаратов относится алфлутоп (АЛФ), который применяется в ревматологической практике для лечения ОА более 20 лет. Препарат представляет собой стандартизированный стерильный экстракт из морских рыб, в его состав входят сульфатированные глюкозаминогликаны, аналогичные матриксу гиалинового хряща: хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, низкомолекулярные полипептиды (<50кДа), свободные аминокислоты и микроэлементы (Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn), которые играют важную роль в обменных процессах и метаболизме соединительной ткани в целом.

Первое двухлетнее открытое рандомизированное контролируемое исследование эффективности и переносимости АЛФ у больных ОА коленного сустава было проведено Л. Гроппа и соавт. [9]. В исследование было включено 150 пациентов, рандомизированных в четыре группы: больным 1-й группы вводили АЛФ внутримышечно (в/м) по 1 мл ежедневно в течение 21 дня; пациенты 2-й группы получали АЛФ внутрисуставно (в/с) по 2 мл 2 раза в неделю в течение 3 нед; у больных 3-й группы сочетали в/м и в/с введение АЛФ по аналогичной схеме; больным контрольной группы было проведено 2 курса инъекций алоэ в течение года. Отмечены значительное уменьшение боли и улучшение функционального состояния суставов в основных группах по сравнению с контролем, а также уменьшение клинических признаков синовита уже после первого курса лечения АЛФ у половины больных. В контрольной группе к концу лечения число пациентов с реактивным синовитом увеличилось на 33%.

До начала лечения все больные имели пониженный уровень гиалуриновой кислоты (ГК) в синовиальной жид-

кости, после лечения при комбинированном (в/с и в/м) введении наблюдалось повышение уровня ГК на 70%, при в/с введении – на 40%, а при в/м – на 15%. В контрольной группе зафиксировано снижение уровня ГК на 8%. Переносимость препарата была хорошей, нежелательных реакций (НР) не отмечено.

В Институте ревматологии РАМН было проведено два клинических исследования АЛФ. В одном из них у 32 больных ОА коленных суставов использовали две схемы введения АЛФ: в/м по 1 мл в течение 21 дня и в/с по 2 мл 2 раза в неделю в течение 3 нед (5–6 в/с инъекций). После завершения в/с инъекций больным назначали трехнедельное в/м введение препарата. После лечения у 90% больных были достигнуты достоверное уменьшение боли и улучшение функции суставов. В/с введение оказалось более эффективным, чем в/м введение, при этом отмечено выраженное уменьшение признаков синовита и боли в суставах. НР (дерматит, миалгии) наблюдались у 3 больных, но не потребовали отмены препарата [10].

Второе годичное исследование эффективности различных способов введения АЛФ проведено в 2001 г. у 45 пациентов с узелковой формой ОА, гонартрозом и коксартрозом. Больные 1-й и 3-й групп получали препарат в/м по стандартной схеме. Пациентам 2-й группы АЛФ вводили в/с (2 мл 2 раза в неделю в течение 3 нед), а затем в/м (по 1 мл в течение 3 нед). В течение года все больные прошли два курса терапии. Во всех группах отмечались достоверное уменьшение боли и улучшение функционального состояния суставов (по визуальной аналоговой шкале, ВАШ и индексу WOMAC). По данным УЗИ у получавших комбинированную терапию достоверно уменьшились признаки синовита. Как и в первом исследовании, переносимость АЛФ была хорошей [11].

Представляет интерес исследование, проведенное у 49 больных ОА коленных и тазобедренных суставов, в котором сравнивали эффективность АЛФ и НПВП [12]. При коксартрозе препарат вводили в/м, при гонартрозе назначали комбинацию в/м + в/с введений (24 пациента). 25 пациентов контрольной группы принимали НПВП. Помимо клинической оценки, выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) целевых суставов до начала и через 12 мес терапии. Как показали результаты исследования, АЛФ достоверно уменьшал болевой синдром, улучшал функцию пораженных суставов, а комбинированная терапия при гонартрозе была более эффективной по сравнению с в/м введением препарата при коксартрозе. Через 12 мес по данным МРТ отмечено достоверное увеличение высоты суставного хряща на передней и задней поверхности головки бедренной кости, а также тенденция к увеличению высоты суставного хряща как с латеральной, так и с медиальной стороны. В группе контроля высота хряща не изменилась или уменьшалась.

В трехлетнем проспективном исследовании, в котором 25 больных 42–83 лет, страдающих гонартрозом, получали лечение АЛФ в амбулаторных условиях, также была доказана его высокая эффективность [13].

После первого курса терапии у 70% больных исчезла боль в пораженном суставе, начиная со второго курса 60% больных смогли полностью отказаться от приема НПВП.

Однако все предыдущие результаты были получены в открытых испытаниях АЛФ. В ФГБНУ «Научно-исследо-

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

вательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) было проведено многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия этого препарата у больных ОА коленных суставов [14, 15]. В исследовании было включено 90 больных ОА коленных суставов с болью при ходьбе ≥ 40 мм по ВАШ: 45 пациентов основной группы получали в/м инъекции АЛФ по 1 мл курсами по 20 дней с 6-месячным интервалом в течение 2 лет (4 курса за 2 года); 45 пациентам контрольной группы вводили плацебо (ПЛ, изотонический раствор) по той же схеме. В качестве сопутствующей терапии назначали ибупрофен в дозе 600–1200 мг/сут. Эффективность лечения оценивали с помощью индексов OMERACT-OARSI, WOMAC, EQ-5D, а также следующих параметров: боль и общее состояние здоровья по ВАШ, время ходьбы на 15 м, эффективность терапии врачом и пациентом.

Различия в абсолютной величине снижения интенсивности боли по WOMAC между группами оказались достоверными. Уменьшение скованности в группе АЛФ наблюдалось к 3-му визиту, в группе ПЛ этот показатель существенно не изменился ($p < 0,001$). Улучшение функции суставов, уменьшение суммарного индекса WOMAC были отмечены уже после 1-го курса терапии в группе АЛФ и сохранялись в течение всего наблюдения ($p < 0,001$). Достоверное улучшение качества жизни наблюдалось к 6-му визиту только в группе АЛФ ($p = 0,0045$). В этой группе ответили на терапию 73% больных, в группе ПЛ – 40% ($p = 0,001$). Суточная доза НПВП в основной группе была уменьшена у 79% больных, а полностью их отменили у 21%, тогда как в группе ПЛ доза НПВП была снижена только у 23% пациентов.

Для оценки структурно-модифицирующего действия АЛФ в начале и конце исследования выполняли рентгенографию коленных суставов, а также в начале, через 3 мес и в конце исследования определяли уровень биохимических маркеров (СТХ-II и СОМР).

Достоверное замедление сужения суставной щели зафиксировано в группе АЛФ по сравнению с группой ПЛ ($p = 0,0003$). Увеличение размеров остеофитов наблюдалось у 72% пациентов, получавших ПЛ, и только у 27% больных, использовавших АЛФ. Также в группе ПЛ чаще выявляли прогрессирование субхондрального склероза ($p = 0,03$). Уровень маркера деградации хряща СТХ-II имел тенденцию к снижению к 3-му месяцу лечения АЛФ, эта тенденция сохранялась до конца исследования, что свидетельствовало об уменьшении деградации суставного хряща. В группе ПЛ обнаружено увеличение уровня маркера деградации хряща СОМР. Результаты этого исследования подтвердили симптом- и структурно-модифицирующий эффект АЛФ при ОА коленных суставов.

В связи с государственной программой импортозамещения зарубежных препаратов был создан отечественный аналог АЛФ – инновационный препарат, содержащий комплекс полипептидов, имеющих молекулярную массу 300–600 Да (цитомедины), мукополисахариды (хондроитина сульфат), аминокислоты, ионы натрия, калия, магния, железа, меди и цинка¹. Проведен ряд эксперимен-

тальных исследований нового препарата. Задачей первого эксперимента явилось исследование фармакологических свойств (хондропротективных и обезболивающих) новой смеси пептидов (НСП) в сравнении с глюкозамином. Использовали оригинальную НСП: Н-Ala-Glu-Asp-OH, Lys-Glu-Asp и Н-Lys-Glu-OH, – взятых в равных весовых количествах. Хондропротективное действие НСП изучали на белых нелинейных крысах-самцах массой 250–300 г с экспериментальным ОА (ЭОА). Препаратом сравнения служил глюкозамина гидрохлорид (субстанция фирмы Protein Chemicals, Япония) – один из наиболее популярных и изученных хондропротекторов. ЭОА вызывали путем трехкратного в/м введения дексаметазона в разовой дозе 7 мг/кг. Животные были разделены на три группы: в 1-й группе крысам ежедневно, начиная с 28 сут, и на протяжении 4 нед, вводили НСП в разных дозах (50, 150 и 600 мг/кг), во 2-й группе животные получали глюкозамина гидрохлорид (50 мг/кг), в 3-й группе – изотонический раствор натрия хлорида (контрольная группа).

Было показано, что НСП в дозе 50 мкг/кг позитивно влияла на структуры хрящевой ткани, что проявлялось исчезновением в микропрепаратах хондроцитов, находящихся на разных этапах клеточной гибели. При увеличении дозы НСП до 150 мкг/кг в клетках наблюдались ярко выраженные мембраны гранулярной эндоплазматической сети, усеянной рибосомами, что свидетельствует о пике биосинтетической активности, причем это касалось именно синтеза экспортных белков (подтверждено хорошей ультраструктурной организацией хрящевой матрикса в виде упорядоченных коллагеновых фибрилл). Более того, НСП в дозах 50 и 150 мкг/кг по выраженности благоприятного действия на ультраструктуру хрящевой ткани превосходила препарат сравнения (глюкозамина хлорид). Основным механизмом хондропротективного действия нового отечественного препарата заключается в антиапоптозной активности: при использовании дозы 100 мг/кг доля апоптозных клеток снижалась примерно в 7 раз, а под влиянием дозы 150 мг/кг – в 13 раз по сравнению с таковой в контрольной группе, что достоверно превосходило активность глюкозамина гидрохлорида (рис. 1, 2).

Обезболивающее действие НСП доказано на модели «уксусной корчи» у белых нелинейных мышей-самцов массой 24–26 г. Тест направлен на исследование острой висцеральной и соматической глубокой боли. Специфическую болевую реакцию «корчи» (поочередное сокращение и расслабление брюшных мышц с притягиванием задних конечностей и прогибанием спины) вызывали методом химического раздражения брюшины (введение 0,6% уксусной кислоты в дозе 0,1 мл/10 г массы тела) [15]. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак. Эффект оценивали по уменьшению количества «корчей» в процентах к контролю. НСП в дозах 50 и 150 мкг/кг/сут значительно уменьшала количество «корчей»: с 28 ± 1 до 23 ± 1 ($p < 0,01$) и 22 ± 1 ($p < 0,001$), т. е. на 18–21% соответственно. Диклофенак при однократном введении (10 мг/кг) уменьшал количество «корчей» до 17 ± 1 ($p < 0,001$).

Таким образом, анализ полученных данных показал, что при лечении экспериментального ОА у крыс НСП оказывает позитивное влияние на динамику клинико-биохи-

¹АМБЕНЕ® Био (ООО «Компания «ДЕКО», Россия).

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

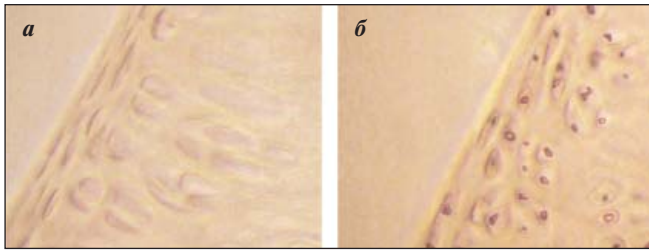


Рис. 1. Апоптотическая маркировка клеток (TUNEL-реакция): а – нормальная хрящевая ткань (здоровые животные). Отсутствие апоптотической маркировки клеток. Ув. 400; б – модель системного стероидного артрита через 4 нед после введения дексаметазона (7 мкг/кг 1 раз в неделю) – выраженная апоптотическая маркировка клеток

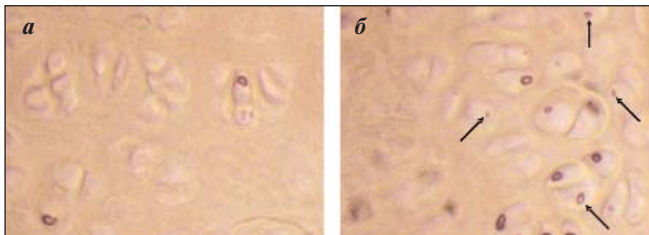


Рис. 2. Микропрепараты суставного хряща крыс с системным стероидным артритом (TUNEL-реакция). Глубокий слой суставного хряща коленного сустава крыс с системным стероидным артритом: а – после введения АМБЕНЕ® Био в дозе 150 мкг/кг/сут в течение 4 нед выявляются единичные TUNEL-позитивные клетки. Ув. 400; б – у нелеченых животных отмечается увеличение TUNEL-позитивных клеток (стрелки)

мических показателей, морфоструктуру суставных тканей (в том числе цитоархитектонику хрящевой ткани с уменьшением количества хондроцитов, подверженных апоптозу, особенно на конечных его стадиях) и обменные процессы в хондроцитах (активизация синтетических процессов и нормализация биополимерного состава хрящевого матрикса), при этом по эффективности НСП превосходит препарат сравнения глюкозамин.

Было проведено дополнительное исследование фармакокинетической активности и местно-раздражающего действия НСП и АЛФ. Моделью патологического воспалительного процесса служил формалиновый артрит у крыс, которым в полость коленного сустава вводили 0,1 мл 2% раствора формалина. Спустя 1 сут развивался острый артрит. Показатели формалинового артрита и активности воспалительного процесса оценивали в динамике с интервалом в 3–4 дня. О противовоспалительном эффекте судили по антиэкссудативному, анальгезирующему и жаропонижающему действию препаратов. Противоотечный эффект оценивали онкометрическим методом. Анальгезирующие свойства препаратов определяли по изменению порога болевой чувствительности при контактно-силовом раздражении. Жаропонижающее действие оценивали по способности препаратов снижать температуру кожи лапки крысы над очагом воспаления. Кроме того, унифицированным гематологическим методом исследовали общие показатели воспалительного процесса (содержание лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина) [16]. Получены следующие результаты: по клиническим параметрам, динамике жаропонижающего

эффекта (изменение температуры коленного сустава), противоотечному, анальгезирующему действию, изменению гематологических показателей (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, гемоглобин), местно-раздражающему влиянию новый отечественный препарат препарат при в/с и в/м введении оказался эквивалентным АЛФ.

Одновременно изучали острую, субхроническую токсичность обоих лекарственных средств при в/м введении. В месте введения (кожа, мышцы) в обеих группах выявлены идентичные изменения: кожа интактна, в подкожной жировой клетчатке – небольшая или умеренная лимфоидная или лимфоидно-макрофагальная инфильтрация. В мышце – очаговый фиброз грануляционной ткани, небольшой отек, очаговая лимфоидная и лимфоидно-макрофагальная инфильтрация, что соответствует реактивным изменениям на механическое повреждение тканей при инъекциях и слабому местному раздражающему действию в месте введения.

Для оценки токсичности были изучены клинические признаки интоксикации, влияние на динамику массы тела, потребление корма и воды, ЦНС, сердечно-сосудистую и мочевыделительную системы, гематологические и биохимические показатели крови. Проведено также макро- и микроскопическое исследование внутренних органов экспериментальных животных, сравнение массовых коэффициентов внутренних органов. Изучение острой и подострой токсичности двух лекарственных средств не выявило различий по этим показателям.

Планируется проведение сравнительного исследования эффективности и безопасности НСП и АЛФ у пациентов с первичным и вторичным ОА крупных и мелких суставов в рутинной практике. Это клиническое исследование будет проходить в 24 ревматологических центрах Российской Федерации.

Наблюдательная программа «Сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата АМБЕНЕ® Био при первичном и вторичном остеоартрите» стартовала в ревматологическом отделении Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова». Подведены итоги 2-го визита после завершения 20-дневного курса лечения у 20 больных. 10 пациентов с ОА коленного сустава получали в/с инъекции нового препарата по 2 мл 2 раза в неделю (всего 6 введений) и внутримышечные инъекции по 1 мл в остальные дни; 10 пациентов с ОА мелких суставов кистей – в/м инъекции по 1 мл в течение 20 дней. В 1-ю группу вошли 2 мужчины и 8 женщин в возрасте $59,3 \pm 2,7$ года с длительностью заболевания $5,8 \pm 2,2$ года, во 2-ю группу – 10 женщин более старшего возраста и с большей давностью болезни: соответственно $67,5 \pm 5,3$ и $15,7 \pm 6,5$ года. В обеих группах преобладали пациенты с избыточной массой тела: средний ИМТ составил 30,6 и 32,6 соответственно. У всех пациентов отмечены II–III рентгенологическая стадия ОА (по Kellgren–Lawrence) и выраженный болевой синдром – 72 и 67 мм по ВАШ. 20% больных 1-й группы и 30% больных 2-й группы регулярно принимали НПВП в стандартных дозах.

Динамику состояния пациентов оценивали по шкалам опросников WOMAC (для 1-й группы) и AUSCAN (для 2-й группы). В 1-й группе констатировано почти двукратное улучшение по всем подшкалам WOMAC: боль – с 25,6 по

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

14,7 балла, скованность — с 10,3 до 5,2 балла, функция — с 92,5 до 58,4 балла и суммарного индекса — с 130,8 до 68,6 балла. Во 2-й группе наблюдалась сходная динамика индекса AUSCAN: боль уменьшилась с 278 до 145, скованность — с 72,5 до 45,3, функция улучшилась до 627 против 275, а суммарный индекс — до 977 против 438. При этом потребность в приеме НПВП существенно уменьшилась — 8 из 10 больных 1-й группы и 9 из 10 больных 2-й группы смогли отказаться от их приема.

Таким образом, в соответствии с рекомендациями OARSI и EULAR хороший эффект лечения достигнут у 90% больных 1-й группы и 70% больных 2-й группы, удовлетво-

рительный — у 10 и 30% пациентов соответственно. Побочное действие отмечено в двух случаях: у одной больной развился синовит, потребовавший приема НПВП (в дальнейшем проводились только в/м инъекции), у другой наблюдалось кратковременное усиление боли в коленном суставе после 1-й и 2-й инъекций с последующим заметным улучшением после 3-й в/с инъекции.

В целом на начальном этапе исследования переносимость препарата можно оценить как вполне удовлетворительную, а эффективность — как хорошую. Исследования препарата продолжаются, их результаты будут представлены в наших следующих публикациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова РМ, Эрдеc ШФ. Динамика распространения ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):10-2. [Balabanova RM, Erdes ShF. Dynamics of the spread of rheumatic diseases, included in the XIII class of ICD-10, in the adult population of the Russian Federation for 2000–2010. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):10-2. (In Russ.)].
2. Балабанова РМ, Эрдеc ШФ. Распространённость ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120-4. [Balabanova RM, Erdes ShF. THE Incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):120-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-120-124
3. Фоломеева ОА, Галушко ЕА, Эрдеc ШФ. Распространённость ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):4-13. [Folomeeva OA, Galushko EA, Erdes ShF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(4):4-13. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529
4. Bruyere O, Cooper C, Pellitier JP, et al. An algorithm recommendations 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). *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Dec;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
5. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):465-74.
6. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
7. National Clinical Guideline Centre. Osteoarthritis care and management in adults: Methods, evidence and recommendations. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014.
8. Денисов ЛН, Цветкова ЕС, Голубев ГШ и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):641-53. [Denisov LN, Tsvetkova ES, Golubev GS, et al. The european society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis is applicable to russian clinical practice: a consensus statement of leading russian and ESCEO osteoarthritis experts. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):641-53. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-641-653
9. Гроппа Л, Мынзату И, Карасева М и др. Эффективность алфлутопа у больных с деформирующим артрозом. Клиническая ревматология. 1995;(3):20-2. [Groppa L, Mynzatu I, Karaseva M, et al. Efficiency of alflutop in patients with deforming arthrosis. *Klinicheskaya revmatologiya*. 1995;(3):20-2. (In Russ.)].
10. Лукина ГВ, Сигидин ЯА. Опыт применения препарата алфлутоп в лечении остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 1996;34(4):40-3. [Lukina GV, Sigidin YaA. Experience of using the drug alflutop in the treatment of osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 1996;34(4):40-3. (In Russ.)].
11. Лукина ГВ, Сигидин ЯА. Хондропротективный препарат алфлутоп в лечении остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2001;39(2):51-3. [Lukina GV, Sigidin YaA. Chondroprotective drug alflutop in the treatment of osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2001;39(2):51-3. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1995-4484-2001-400
12. Коршунов НИ, Марасаев ВВ, Баранова ЭЯ и др. Роль воспаления и оценка хондропротективного действия алфлутопа у больных с остеоартрозом по данным магнитно-резонансной томографии коленного сустава. Русский медицинский журнал. 2003;11(2):13-20. [Korshunov NI, Marasaev VV, Baranova EY, et al. The role of inflammation and evaluation of chondroprotective action of alflutop in patients with osteoarthritis according to magnetic resonance imaging of the knee. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2003;11(2):13-20. (In Russ.)].
13. Светлова МС, Игнатьева ВК. Применение алфлутопа в лечении больных остеоартрозом. *Клиническая медицина*. 2004;82(6):52-5
14. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 — оценка симптом-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):532-8. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. Multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial of the symptom- and structure-modifying effect of alflutop in patients with knee osteoarthritis. communication 1. evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):532-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1545
15. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролиру-

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

емое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):174-7. [Aleksieva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. Multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial of the symptom- and structure-modifying effect of alflutop in patients with knee osteoarthrosis. Communication 2. evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* =

Rheumatology Science and Practice. 2014; 52(2):174-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-174-177

16. Бондаренко ДА, Дьяченко ИА, Скобцов ДИ и др. N-vivo модели для изучения анальгетической активности. Биомедицина. 2011;1(2):84-9. [Bondarenko DA, D'yachenko IA, Skobtsov DI i dr. N-vivo models for analgesic activity study. *Biomeditsina*. 2011;1(2):84-9. (In Russ.)].

17. Булаев ВМ, Коробов НВ. Методические указания по изучению обезболивающего (морфиноподобного) действия и на- лаксоноподобной активности фармаколо-

гических веществ. В кн.: Хабриев РУ, редактор. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Москва; 2005. С. 338-42. [Bulaev VM, Korobov NV. Methodological guidelines for the study of analgesic (morphine-like) action and naloxone on similar activity of pharmacological substances. In: Khabriev RU, editor. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv* [Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. Moscow; 2005. P. 338-42.]

Поступила 26.04.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.