

## Оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии симптоматическим препаратом замедленного действия и гиалуроновой кислотой в сравнении с монотерапией гиалуроновой кислотой у пациентов с остеоартритом коленного сустава

Бердюгин К.А.<sup>1</sup>, Кадынцев И.В.<sup>2</sup>, Бердюгина О.В.<sup>3</sup>, Таскина Е.А.<sup>4</sup>, Кашеварова Н.Г.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Свердловской области «Центр специализированных видов медицинской помощи «Уральский институт травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина», Екатеринбург; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь; <sup>3</sup>ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург;

<sup>4</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

<sup>1</sup>Россия, 620014, Екатеринбург, пер. Банковский, 7; <sup>2</sup>Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26;

<sup>3</sup>Россия, 620049, Екатеринбург ул. Первомайская, 106; <sup>4</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

**Остеоартрит (ОА)** — самое распространенное заболевание суставов. Актуальным является поиск новых методов и схем терапии ОА. **Цель** исследования — сравнительная оценка эффективности и безопасности комплексной терапии симптоматическим препаратом замедленного действия (Алфлутоп) в сочетании с внутрисуставным введением гиалуроновой кислоты (ГнК) и монотерапии ГнК у пациентов с ОА коленных суставов в рутинной клинической практике.

**Пациенты и методы.** Проведено пострегистрационное открытое проспективное рандомизированное исследование результатов лечения 76 пациентов (31 мужчина и 45 женщин, средний возраст  $49,3 \pm 8,5$  года, индекс массы тела  $28,4 \pm 0,8$  кг/м<sup>2</sup>) из двух клинических центров — Екатеринбурга и Перми. Пациенты были рандомизированы в две равные группы, однородные по гендерному признаку, частоте сопутствующих заболеваний и витальным показателям (артериальное давление, частота сердечных сокращений и частота дыхания).

Пациенты 1-й группы получали Алфлутоп по 1 мл внутримышечно ежедневно (всего 20 инъекций) + внутрисуставно (в/с) ГнК (1% раствор, 2 мл) № 3 (1 инъекция в неделю); пациенты 2-й группы — в/с ГнК (1% раствор, 2 мл) №3 (1 инъекция в неделю). В качестве дополнительной терапии разрешался прием мелоксикама 7,5–15 мг/сут, а при наличии противопоказаний для использования нестероидных противовоспалительных препаратов — парацетамол 1–3 г/сут.

**Результаты и обсуждение.** На фоне лечения в обеих группах отмечено улучшение по сравнению с исходным уровнем. Вместе с тем при оценке межгрупповых значений выявлены отчетливые различия — более выраженное уменьшение всех показателей WOMAC у пациентов 1-й группы: оценка боли — 2 [1; 3] против 4 [2; 5] во 2-й группе ( $p < 0,001$ ); скованности — 1 [0; 2] против 2 [1; 4] ( $p < 0,001$ ); функциональной недостаточности — 8 [3; 12] против 15,5 [12; 20] ( $p < 0,001$ ); суммарный WOMAC — 12 [7; 13] против 21,5 [15; 28] ( $p < 0,001$ ). При оценке интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале более выраженный положительный эффект наблюдался также у пациентов 1-й группы, использовавших комбинированную терапию ( $p < 0,001$ ).

Показано, что комбинация Алфлутоп + ГнК является более предпочтительной, чем монотерапия ГнК, что подтверждается достижением результата по всем показателям WOMAC. Через 6 мес, к завершающему визиту, зафиксирована выраженная положительная динамика всех анализируемых показателей в обеих группах. При этом наиболее значимые изменения зарегистрированы в группе Алфлутоп + ГнК по сравнению с группой ГнК ( $p < 0,001$ ). Возможно, механизм реализации выявленного синергического эффекта этих препаратов лежит в их различном действии на патогенез заболевания. Однако требуется дальнейшее изучение этого вопроса в многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях.

Подтверждена хорошая безопасность препаратов: за время исследования не выявлено ни одного нежелательного явления.

**Заключение.** У больных, получавших комбинированную терапию Алфлутоп + ГнК, отмечены лучшие результаты лечения по всем оцененным параметрам.

**Ключевые слова:** остеоартрит; Алфлутоп; гиалуроновая кислота.

**Контакты:** Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

**Для ссылки:** Бердюгин КА, Кадынцев ИВ, Бердюгина ОВ и др. Оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии симптоматическим препаратом замедленного действия и гиалуроновой кислотой в сравнении с монотерапией гиалуроновой кислотой у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2020;14(3):63–70. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-63-70

*Evaluation of the efficiency and safety of combined therapy with a symptomatic sustained-release drug and hyaluronic acid versus monotherapy with hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis*

*Berdyugin K.A.<sup>1</sup>, Kadyntsev I.V.<sup>2</sup>, Berdyugina O.V.<sup>3</sup>, Taskina E.A.<sup>4</sup>, Kashevarova N.G.<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>Sverdlovsk Regional Center for Specialized Medical Care Types, V.D. Chaklin Ural Institute of Traumatology and Orthopedics, Yekaterinburg; <sup>2</sup>Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm; <sup>3</sup>Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Science, Yekaterinburg; <sup>4</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow  
<sup>17</sup>, Bankovsky Lane, Yekaterinburg 620014, Russia; <sup>26</sup>, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; <sup>3</sup>106, Pervomayskaya St., Yekaterinburg 620049, Russia; <sup>4</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease. Searching for new treatment methods and regimens for OA is relevant.

**Objective:** to evaluate the efficiency and safety of therapy with a symptomatic sustained-release drug (Alflutop) in combination with intra-articular hyaluronic acid (HA) injection versus monotherapy with HA in patients with knee OA in routine clinical practice.

**Patients and methods.** A post-registration open-labeled prospective comparative randomized study was conducted to assess the results of treatment in 76 patients (31 men and 45 women; mean age, 49.3±8.5 years; body mass index, 28.4±0.8 kg/m<sup>2</sup>) in two clinical centers in Yekaterinburg and Perm. The patients were randomized into two equal groups, were homogeneous in terms of gender, the frequency of comorbidities, and vital signs (blood pressure, heart rate, and respiratory rate).

Group 1 patients received Alflutop as 1-ml daily intramuscular injections (a total of 20 injections) + 2 ml of 1% intraarticular (IA) HA solution injections three times at 1-week intervals; Group 2 patients were given 2 ml of 1% intraarticular HA solution injections three times at 1-week intervals. As an additional therapy, the use of meloxicam 7.5–15 mg/day was permitted, and, if non-steroidal anti-inflammatory drugs were contraindicated, paracetamol 1–3 g/day might be used.

**Results and discussion.** During treatment, both groups of patients showed improvement (compared to the baseline levels). At the same time, evaluating the intergroup values revealed clear differences: a more pronounced decrease in all WOMAC indicators in Group 1 patients: pain scores, 2 [1; 3] vs. 4 [2; 5] in Group 2 ( $p < 0.001$ ); stiffness, 1 [0; 2] vs. 2 [1; 4] ( $p < 0.001$ ); functional insufficiency, 8 [3; 12] vs. 15.5 [12; 20] ( $p < 0.001$ ); and total WOMAC scores, 12 [7; 13] vs. 21.5 [15; 28] ( $p < 0.001$ ). Pain-intensity assessment using the visual analogue scale also showed the more pronounced positive effect of the combination therapy in Group 1 ( $p < 0.001$ ).

Alflutop used in combination with HA was shown to be more preferable than HA monotherapy, which was confirmed by the results achieved for all WOMAC indicators. At 6 months, by the last visit, there were pronounced positive changes in all the analyzed parameters in both groups. At the same time, the most significant changes were recorded in the Alflutop + HA group than in the HA group ( $p < 0.001$ ). Perhaps, the mechanism in exhibiting the found synergistic effect of these drugs lies in their different effect on the pathogenesis of the disease. However, further study of this issue is required in multicenter randomized controlled trials.

The good safety of the drugs was confirmed: not a single adverse event was revealed.

**Conclusion.** The patients receiving the combination therapy with Alflutop + HA had the best treatment results in all the parameters assessed.

**Keywords:** osteoarthritis; Alflutop; hyaluronic acid.

**Contact:** Elena Aleksandrovna Taskina; braell@mail.ru

**For reference:** Berdyugin KA, Kadyntsev IV, Berdyugina OV, et al. Evaluation of the efficiency and safety of combined therapy with a symptomatic sustained-release drug and hyaluronic acid versus monotherapy with hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(3):63–70. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-63-70

Остеоартрит (ОА) — одна из наиболее важных медико-социальных мировых проблем в связи с высокой распространенностью и существенными затратами на преодоление его последствий. ОА приводит к тяжелым страданиям, значительному ухудшению качества жизни, временной и стойкой утрате трудоспособности, уверенно занимая одну из лидирующих позиций в структуре причин инвалидизации населения. По статистическим данным, в России костно-мышечные заболевания (среди которых значительная доля принадлежит ОА) находятся на 3-м месте в структуре инвалидности после сердечно-сосудистой и онкологической патологии [1] и являются одними из основных причин временной нетрудоспособности. При этом отмечается постоянный рост случаев ОА: в 2015 г. их было 2 688 802, а в 2018 г. — 2 887 346. По последним данным, наличие ОА в 1,6 раза увеличивает риск общей смертности [2]. В августе 2018 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) [3] причислило ОА к серьезным заболеваниям, требующим как можно более ранней диагностики и адекватной терапии [4].

Однако многообразии факторов риска, патогенетических механизмов развития ОА свидетельствует о его гетерогенности, что создает объективные трудности при лечении. В настоящее время проводятся исследования, в том числе в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии

им. В.А. Насоновой», различных фенотипов ОА, которые послужат основой для персонализированной терапии [5].

Современное лечение ОА основано на комплексном воздействии фармакологических и нефармакологических методов и направлено на уменьшение интенсивности/купирование болевого синдрома, улучшение функционального состояния суставов, качества жизни, а также предотвращение/замедление прогрессирования заболевания.

Медикаментозная терапия ОА, согласно последним рекомендациям Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) [6], Федеральным клиническим рекомендациям [7], включает в первую очередь применение симптоматических препаратов замедленного действия (Symptomatic Slow Activity Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), которые являются базисными при ОА. Данная группа лекарственных средств довольно обширна, к ним относятся: хондроитин сульфат (ХС), глюкозамин сульфат/гидрохлорид, их комбинации и др. Эти препараты не только оказывают анальгетическое и противовоспалительное действие, но и способны замедлять прогрессирование заболевания. Для повышения биодоступности и достижения более быстрого обезболивающего эффекта SYSADOA могут использоваться парентерально, в виде внутримышечных (в/м) инъекций. В эту группу препаратов

входит Алфлутоп, хорошие обезболивающие, противовоспалительные и структурно-модифицирующие свойства которого подтверждены в серии рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [8–10]. Данные эффекты связаны со следующими механизмами его действия, изученными в том числе и в экспериментальных международных исследованиях [11, 12]:

- замедление деградациии хрящевой ткани за счет пролиферации хондробластов; уменьшение апоптоза хондроцитов; увеличение синтеза агреккана; снижение активности гиалуронидазы, матриксных металлопротеиназ (ММП) 13 и 3; ингибирование внеклеточного высвобождения сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) и др.;

- подавление воспаления благодаря регуляции экспрессии генов многих провоспалительных цитокинов. Так, *in vitro* препарат ингибирует внеклеточное высвобождение провоспалительного цитокина интерлейкина (ИЛ) 6 и хемокина ИЛ8; снижает экспрессию циклооксигеназы 2 и др.;

- антиоксидантное действие в результате увеличения активности каталазы и уменьшения генерации внутриклеточного супероксид аниона и пероксида водорода, что также приводит к снижению апоптоза хондроцитов.

Кроме SYSADOA, к основным медикаментозным методам лечения ОА коленного сустава относятся и внутрисуставные (в/с) инъекции гиалуроновой кислоты (ГнК), которые широко и успешно используются в реальной клинической практике. В многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и метаанализах доказано существенное превосходство препаратов ГнК над плацебо при ОА коленных суставов [13]. Часть экспертов считает, что в/с введение ГнК имеет более благоприятный профиль безопасности, чем прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), и может быть альтернативой последним при лечении ОА, особенно у пожилых пациентов и лиц с высокой коморбидностью. Препараты ГнК способствуют не только снижению интенсивности болевого синдрома при ОА, но и улучшению функции сустава и, как следствие, повышению качества жизни пациентов.

Эксперты ESCEO [6] и Ассоциации ревматологов России рекомендуют в/с введение препаратов ГнК только в «сухой» сустав при наличии противопоказаний к использованию НПВП или отсутствии ответа на проводившуюся ранее терапию, включавшую немедикаментозные методы, длительный прием SYSADOA, НПВП, в том числе локально.

При ОА в/с введение экзогенной ГнК компенсирует недостаток синтеза эндогенной ГнК, восстанавливая упругие и вязкие свойства синовиальной жидкости и механическую функцию («смазка» сустава). Кроме того, данная группа препаратов оказывает «хондротективное» (снижение апоптоза хондроцитов, увеличение их пролиферации, подавление экспрессии ММП13, повышение синтеза протеогликанов/гликозаминогликанов), аналгетическое и противовоспалительное (уменьшение активности ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6 и др.) действие [14].

В реальной клинической практике для достижения более быстрого эффекта часто назначают одновременно SYSADOA и в/с введение ГнК. Возможно, что комбинированное использование гиалуроната натрия и ХС обладает синергическим эффектом, направленным на восстановление хрящевой ткани. Так, в экспериментах на животных

Н.В. Tosun и соавт. [15] продемонстрировали, что именно в группе в/с введения ГнК + ХС наблюдалось значимое образование суставного хряща и его минерализация по сравнению с группами ГнК, ХС и контроля ( $p=0,041$ ,  $p=0,01$  и  $p=0,029$  и  $p=0,041$ ,  $p=0,01$  и  $p=0,01$  соответственно).

**Цель** настоящего исследования – оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии препаратами Алфлутоп и ГнК в сравнении с монотерапией ГнК.

**Пациенты и методы.** Проведено пострегистрационное открытое проспективное рандомизированное исследование, которое выполнено в соответствии с утвержденным протоколом, рекомендациями Международной конференции по гармонизации (International Conference on Harmonisation, ICH), применимыми нормативами, касающимися проведения исследований с участием человека и этическими принципами Хельсинкской декларации, а также требованиями законов Российской Федерации.

В двух клинических центрах (Екатеринбурга и Перми) отобрано 76 пациентов: 31 мужчина и 45 женщин, средний возраст –  $49,3 \pm 8,5$  года, с избыточной массой тела (индекс массы тела – ИМТ  $28,4 \pm 0,8$  кг/м<sup>2</sup>), удовлетворяющих всем критериям включения/невключения. Пациенты были рандомизированы в две равные группы, однородные по гендерному признаку, частоте сопутствующих заболеваний и витальным показателям (артериальное давление, частота сердечных сокращений и частота дыхания). Дополнительно была проведена стратификация пациентов в зависимости от наличия/отсутствия следующих сопутствующих заболеваний: артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД) 2-го типа и дислипидемия.

Пациенты 1-й группы ( $n=38$ ) получали Алфлутоп по 1 мл в/м ежедневно (всего 20 инъекций) + в/с ГнК (1% раствор, 2 мл) № 3 (1 инъекция в неделю); пациенты 2-й группы ( $n=38$ ) – в/с ГнК (1% раствор, 2 мл) №3 (1 инъекция в неделю). В качестве дополнительной терапии разрешался прием мелоксикама 7,5–15 мг/сут, а при наличии противопоказаний для использования НПВП – парацетамола 1–3 г/сут.

**Критерии включения** в исследование: мужчины и женщины 40–70 лет с тибioфemorальным ОА коленных суставов (American College of Rheumatology, ACR, 1986) [16]; боль при ходьбе  $\geq 40$  мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); II рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence [17] (по данным рентгенологического исследования за последние 6 мес); отсутствие приема препаратов из группы SYSADOA в течение последних 3 мес; подписанное информированное согласие.

**Критерии неключения:** наличие в анамнезе гиперчувствительности к любому из применяемых препаратов или их компонентам; боль по ВАШ  $>90$  мм или  $<40$  мм; ОА феморопателлярного сустава; наличие синовита; проводимая ранее терапия ОА глюкокортикоидами, включая в/с введение (в течение 6 мес до настоящего наблюдения), а также текущая терапия препаратами из группы SYSADOA или ГнК; наличие показаний к любым хирургическим вмешательствам на целевом коленном суставе, а также хирургическое лечение целевого сустава в анамнезе (кроме дебридмента за 3 мес или более до включения в настоящее исследование); системные воспалительные заболевания и вторичный ОА или заболевания/состояния, которые приводят к повреждению суставов (ревматоидный артрит, острый синовит, метаболи-



ческие заболевания костей, псориаз, подагра, пирофосфатная артропатия, внутрисуставные переломы и др.); заболевания сердца, сосудов и свертывающей системы крови: нестабильная стенокардия; наличие инфаркта миокарда давностью менее 12 мес; хроническая сердечная недостаточность III–IV степени по NYHA (New York Heart Association); неконтролируемое течение артериальной гипертензии; заболевания периферических артерий (облитерирующий тромбангиит) и любые другие заболевания, сопровождающиеся острым воспалением, тромбозом артерий и вен верхних и нижних конечностей; заболевания, проявляющиеся повышенной кровоточивостью (геморрагический диатез, гемофилия, тромбоцитопения, тромбоцитоз, тромбоцитопеническая пурпура, гемолитический уремический синдром, болезнь Виллебранда, наследственные заболевания сосудистой стенки, такие как синдром Марфана, болезнь Ослера–Вебера–Рандю), недостаточностью факторов свертывания, или любые другие состояния с высоким риском развития кровотечения, по мнению лечащего врача (на основании данных анамнеза); заболевания желудочно-кишечного тракта (пептическая язва в стадии обострения или желудочно-кишечное кровотечение), а также любые воспалительные заболевания кишечника в стадии обострения; хронические заболевания почек со снижением скорости клубочковой фильтрации – СКФ (по формуле Кокрофта–Голта) <30 мл/мин, пациенты, находящиеся на диализе; декомпенсированный СД (по данным истории болезни); ожирение III степени (ИМТ >40 кг/м<sup>2</sup>); заболевания легких с наличием дыхательной недостаточности III степени; клинически значимые внесуставные источники болевого синдрома (дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника, патология тазобедренного сустава); тяжелые заболевания ЦНС, в том числе судороги в анамнезе или состояния, которые могут привести к их развитию; инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение 12 мес до скрининга; черепно-мозговая травма или случаи потери сознания в течение 12 мес до скрининга; опухоль головного мозга; ВИЧ, туберкулез, активное вирусное (гепатит А, В, С, D, E) или цирротическое заболевание печени в анамнезе; участие в любых исследованиях или прием исследуемых препаратов в течение 3 мес до скрининга или минимум двух периодов полувыведения используемого препарата.

Длительность участия пациента в исследовании составила 6 мес, число визитов – 3: В1 – визит рандомизации (начало терапии); В2 – через 3 мес (±5 дней) после начала терапии; В3 – заключительный визит через 6 мес (±5 дней).

Эффективность терапии оценивали по динамике боли по ВАШ и индекса WOMAC (боль, скованность и функциональная недостаточность, ФН). Оценку по WOMAC проводили с использованием 5-балльной шкалы Ликерта. При этом значения боли по WOMAC могли находиться в диапазоне от 0 до 20 баллов, скованности – от 0 до 8 баллов и ФН – от 0 до 68 баллов.

Для оценки безопасности терапии учитывали все неблагоприятные явления (НЯ), возникшие за весь период исследования.

Статистический анализ проводили с помощью лицензионного программного обеспечения IBM SPSS v23 и Statistica 10. Все статистические тесты являлись двусторонними, с уровнем значимости 5%; непрерывные данные представлены числом наблюдений, средним значением (M)

со стандартным отклонением (СО), медианой (Me) и диапазоном значений; дискретные величины – абсолютными и относительными частотами.

Для проверки гипотезы об исходной однородности групп исследования было проведено тестирование нулевых гипотез с помощью t-критерия Стьюдента (для количественных показателей между независимыми выборками с нормальным распределением), критерия Манна–Уитни (для ординальных значений или интервальных показателей с распределением, отличающимся от нормального) или  $\chi^2$  (для качественных признаков). Если предпосылки применения критерия  $\chi^2$  не выполнялись, использовали точный двусторонний критерий Фишера. Нормальность распределения определяли по методикам Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Границу уровня значимости  $\alpha$  (уровень ошибки 1-го рода) принимали равной 0,05.

Для оценки эффективности терапии проведено тестирование нулевых гипотез ( $H_0$ ) с помощью критерия Манна–Уитни. В группах пациентов сравнивали значения WOMAC и ВАШ на момент В1 и В3.  $H_0$  свидетельствовала об отсутствии значимых различий (различия считали значимыми при  $p \geq 0,05$ ). В случае отвержения  $H_0$  признавалась альтернативная гипотеза –  $H_1$ , демонстрирующая наличие статистически значимых межгрупповых различий.

*Первичный критерий эффективности (WOMAC исходный уровень, завершение исследования):*

$H_0$ : WOMAC<sub>1-я группа, исходный уровень и завершение исследования</sub> (боль, скованность, ФН, суммарный) = WOMAC<sub>2-я группа, исходный уровень и завершение исследования</sub> (боль, скованность, ФН, суммарный);

$H_1$ : WOMAC<sub>1-я группа, исходный уровень и завершение исследования</sub> (боль, скованность, ФН, суммарный)  $\neq$  WOMAC<sub>2-я группа, исходный уровень и завершение исследования</sub> (боль, скованность, ФН, суммарный).

*Вторичный критерий эффективности (боль по ВАШ исходный уровень, завершение исследования):*

$H_0$ : боль по ВАШ<sub>1-я группа, исходный уровень и завершение исследования</sub> = боль по ВАШ<sub>2-я группа, исходный уровень и завершение исследования</sub>;

$H_1$ : боль по ВАШ<sub>1-я группа, исходный уровень и завершение исследования</sub>  $\neq$  боль по ВАШ<sub>2-я группа, исходный уровень и завершение исследования</sub>.

Статистический анализ проводили в популяции всех пациентов, подлежащих лечению (intention-to-treat – ИТТ-популяция), и в популяции пациентов, завершивших лечение в соответствии с протоколом (per protocol – РР-популяция). В ИТТ-популяцию включено 76 пациентов, в РР – также 76. Выбывших из исследования пациентов не было. Результаты для ИТТ- и РР-популяций не различались, поэтому в дальнейшем приводятся данные анализа ИТТ-популяции.

**Результаты.** Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, ИМТ, интенсивности болевого синдрома по ВАШ, скованности, ФН и суммарному индексу WOMAC (табл. 1 и 2). Обращали на себя внимание более низкие значения боли по WOMAC в группе комбинированного лечения по сравнению с группой только ГНК: соответственно 8 [7; 10] и 9 [8; 11] ( $p < 0,02$ ). Однако выявленное минимальное отличие (1/20 балла) не имеет существенного клинического значения, что подтверждается идентичными показателями боли по ВАШ в коленных суставах и суммарного WOMAC. Скорее всего, разница связана с немногочисленностью участников в группах.

На фоне лечения в обеих группах отмечено улучшение по сравнению с исходным уровнем. Так, на протяжении

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование  
Table 1. Characteristics of patients included in the study

Показатель	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=38)	p
Возраст, годы, M±CO	47,0±6,04	51,2±8,5	0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±CO	29,5±8,05	27,3±6,0	0,19
Потребность в приеме НПВП, n (%)	28 (73,7)	25 (65,8)	0,61

Таблица 2. Динамика WOMAC, баллы  
Table 2. Changes in the WOMAC scores

WOMAC	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=38)	p
Боль:			
B1	8 [7; 10]	9 [8; 11]	<b>0,02</b>
B2	6 [4; 8]*	6 [5; 8]*	0,71
B3	2 [1; 3]*	4 [2; 5]*	<b>&lt;0,001</b>
Скованность:			
B1	4 [3; 5]	4 [4; 6]	0,37
B2	3 [2; 4]*	4 [3; 4]	<b>0,003</b>
B3	1 [0; 2]*	2 [1; 4]*	<b>&lt;0,001</b>
ФН:			
B1	17 [16; 26]	22,5 [16; 32]	0,2
B2	16 [6; 20]*	19,5 [16; 23]*	<b>0,003</b>
B3	8 [3; 12]*	15,5 [12; 20]*	<b>&lt;0,001</b>
Суммарный:			
B1	30 [27; 41]	36 [26; 49]	0,18
B2	25,5 [14; 29]*	30 [24; 32]*	<b>&lt;0,001</b>
B3	12 [7; 13]*	21,5 [15; 28]*	<b>&lt;0,001</b>

Примечание. Здесь и в табл. 3: данные представлены как Me [25-й; 75-й перцентили]; \* – p<0,001 по сравнению с B1.

Note. Here and in Table 3: the data are presented as Me [25th; 75th percentile]; \* – p<0.001 compared to B1.

Таблица 3. Динамика боли по ВАШ (межгрупповые различия), мм  
Table 3. Dynamics of pain according to VAS (intergroup differences), mm

Боль по ВАШ	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=38)	p
B1	50 [50; 70]	52,5 [50; 70]	0,84
B2	40 [30; 50]*	50 [40; 50]*	<b>0,03</b>
B3	15 [1; 30]*	30 [20; 40]*	<b>&lt;0,001</b>

всего исследования наблюдалось значимое снижение суммарного индекса WOMAC и всех его составляющих, что доказывает не только хорошее симптоматическое действие, но и длительное последствие как комбинированного лечения (Алфлутоп + ГнК), так и монотерапии ГнК. Вместе с тем выявлены явные межгрупповые различия: более выраженное уменьшение всех показателей WOMAC зафиксировано именно у пациентов 1-й группы (см. табл. 2): оценка боли – 2 [1; 3] против 4 [2; 5] во 2-й группе (p<0,001); скованности – 1 [0; 2] против 2 [1; 4] (p<0,001); ФН – 8 [3; 12] против 15,5 [12; 20] (p<0,001); суммарный WOMAC – 12 [7; 13] против 21,5 [15; 28]; (p<0,001).

Как показывают полученные данные, комбинация Алфлутоп + ГнК является более предпочтительной, чем монотерапия ГнК, что подтверждается достижением результата по первичной конечной точке.

Согласно вторичной конечной точке, эффективность считалась доказанной при наличии значимых межгруппо-

вых различий боли по ВАШ на момент завершающего визита, т. е. предполагалось, что более значимое снижение интенсивности болевого синдрома должно отмечаться именно в группе Алфлутоп + ГнК по сравнению с группой ГнК.

При анализе интенсивности болевого синдрома по ВАШ наблюдалась такая же картина, как и при оценке индекса WOMAC (табл. 3). На момент начала терапии обе группы были однородны по изучаемому признаку: 50,0 [50; 70] против 52,5 [50; 70] (p=0,84), что говорит о репрезентативности исходных данных. Значимое улучшение анализируемых показателей в обеих группах зафиксировано уже к B2, т. е. через 3 мес, и продолжало нарастать к 6-му месяцу наблюдения: соответственно в 1-й группе – 40 [30; 50] и 15 [1; 30] (p<0,001; рис. 1), во 2-й – 50 [40; 50] и 30 [20; 40] (p<0,001; рис. 2). Однако более выраженный положительный эффект при оценке межгрупповых значений выявлен у пациентов 1-й группы на фоне комбинированной терапии (p<0,001; см. табл. 3).

Таким образом, к завершающему визиту (через 6 мес) наблюдалась выраженная положительная динамика всех анализируемых показателей в обеих группах. При этом наиболее значимые изменения зарегистрированы в группе Алфлутоп + ГнК по сравнению с группой ГнК (p<0,001). Эти данные позволяют сделать вывод, что комбинированная терапия является более эффективной, чем монотерапия ГнК (p<0,001).

Чрезвычайно важным результатом нашей работы стало подтверждение высокой безопасности препаратов: за время исследования не выявлено ни одного НЯ.

**Обсуждение.** Согласно полученным данным, обе схемы терапии оказались эффективными при лечении пациентов с ОА коленных суставов. Так, благоприятное действие препаратов проявилось в значимом уменьшении интенсивности болевого синдрома в коленных суставах (по ВАШ), улучшении по индексу WOMAC. Отмечено и хорошее действие препаратов на протяжении более 5 мес. Не менее значимым результатом можно считать и обоснование высокой безопасности обеих схем лечения: все пациенты завершили исследование согласно протоколу, ни у одного из них не отмечено НЯ. При этом за 6 мес исследования пациенты суммарно получили 760 в/м инъекций Алфлутопа и 228 в/с введенных ГнК.

Действительно, имеется надежная доказательная база эффективности и безопасности как Алфлутопа, так и ГнК при ОА, что подтверждается и результатами нашего иссле-

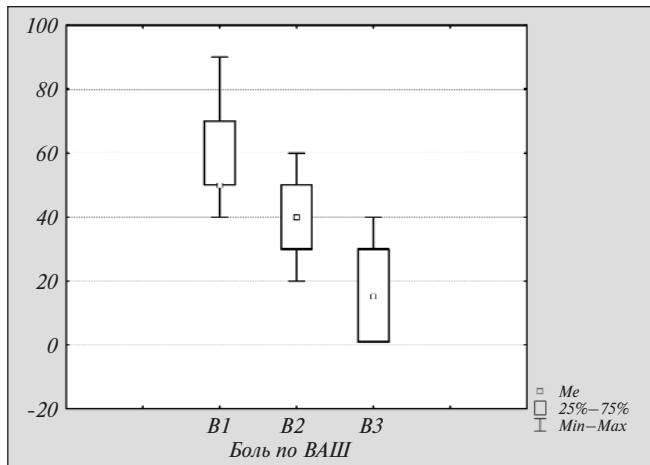


Рис. 1. Динамика болевого синдрома у пациентов 1-й группы (Алфлутоп + ГНК)

Fig. 1. Dynamics of pain syndrome in Group 1 patients (Alflutop + HA)

дования. Недавно опубликован систематический обзор R. Altman и соавт. [18], обобщающий результаты 7 РКИ и 10 когортных работ, посвященных эффективности и безопасности использования ГНК, в том числе при курсовом лечении. Так, в 11 работах изучалось действие 2 курсов ГНК, в 5 – более 2 курсов и в 1 – 1 или 2 курсов. Во всех исследованиях было отмечено значимое улучшение уже после первого курса ГНК, которое сохранялось или нарастало при повторных введениях. В среднем уменьшение интенсивности болевого синдрома составило около 55% по сравнению с исходным значением. Авторы отметили и хорошую безопасность ГНК – не зарегистрировано ни одного серьезного НЯ, незначительное их число было связано с артралгиями и отеком сустава. При повторных курсах не отмечалось нарастания частоты НЯ.

Интересны результаты сравнительной оценки действия ГНК и НПВП. В этом году опубликован большой систематический обзор с метаанализом данных 6 РКИ (n=831), в которых 414 пациентов получали гиалуронаты и 417 – НПВП [19]. Продемонстрировано превосходство ГНК над пероральными НПВП по влиянию на боль (standardised mean difference, SMD=0,15; p=0,04) и функцию сустава (SMD=0,23; p=0,01) наряду с более низким общим риском возникновения НЯ (19,8% против 29,0%; коэффициент риска = 0,74; p=0,01). Эти результаты особенно важны для пациентов с ОА, большинство из которых имеют коморбидные заболевания, ограничивающие назначение НПВП. Кроме того, прием НПВП является одной из основных причин развития НЯ при этом заболевании.

Серьезным итогом нашей работы явилось подтверждение того, что комбинированная терапия (в/м инъекции Алфлутоп + в/с ГНК) существенно превосходит монотерапию гиалуронатами. Так, на фоне сочетанного лечения было отмечено более значимое снижение интенсивности болевого синдрома и скованности в коленных суставах, а также улучшение их функции. Возможно, выявленный синергический эффект этих препаратов обусловлен их различным действием на патогенез заболевания. Однако требуется дальнейшее изучение этого вопроса в многоцентровых РКИ.

Актуальной задачей является разработка новых или оптимизация существующих методов лечения ОА. Одним из

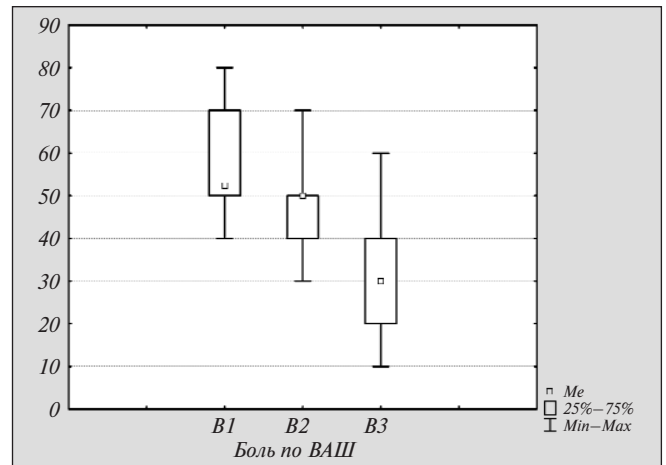


Рис. 2. Динамика болевого синдрома у пациентов 2-й группы (ГНК)

Fig. 2. Dynamics of pain syndrome in Group 2 patients (HA)

способов повышения приверженности пациентов терапии ОА может стать использование более удобных схем применения уже известных препаратов. Недавно под эгидой ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» проведено многоцентровое проспективное исследование эффективности и безопасности Алфлутопа в альтернирующем режиме (по 2 мл в/м через день № 10) по сравнению со стандартным его введением (по 1 мл в/м ежедневно № 20) у 130 пациентов с ОА коленных суставов (разрешение Минздрава России № 448 от 18 августа 2017 г.) [20, 21]. В сопоставимых по основным клинико-демографическим параметрам группах (по 65 больных) эффективность двух режимов введения препарата была оценена по динамике боли по ВАШ, показателям WOMAC (боль, скованность и ФН), тесту «Встань и иди», качеству жизни по опроснику EQ-5D, ответу на терапию по критерию Outcome Measures in Rheumatology – Osteoarthritis Research Society International (OMERACT-OARSI). Подтверждена сопоставимая эффективность обеих схем лечения: отмечалось быстрое (уже на 20–21-е сутки) и значимое уменьшение боли, скованности, улучшение функционального состояния суставов и качества жизни пациентов. В исследовании еще раз было продемонстрировано и хорошее последствие препарата – улучшение всех анализируемых показателей и после прекращения инъекций. Однако альтернирующий режим терапии представляется более удобным и способствующим улучшению комплаентности, что особенно важно для пациентов с коморбидными заболеваниями, принимающих много разных лекарственных средств.

Авторы подтвердили хорошую переносимость препарата: серьезных НЯ, связанных с применением Алфлутопа, не выявлено. Для оценки безопасности терапии у всех пациентов анализировали жизненно важные показатели, проводили физикальный осмотр и электрокардиографию, при этом за время наблюдения не отмечено клинически значимых изменений этих параметров. Кроме того, в начале и в конце терапии, а также через 1 мес после ее окончания выполняли лабораторное обследование, включавшее общий анализ крови и мочи, определение уровня гликированного гемоглобина, глюкозы, общего белка, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина,

креатинина, холестерина липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, гамма-глутамилтранспептидазы, натрия, калия, хлоридов, СКФ по формуле Кокрофта—Голта. Контролировали активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время в секундах и процентах, международное нормализованное отношение.

В представленной работе также не отмечено ни одного случая НЯ. Действительно, серьезных осложнений на фоне многолетнего опыта применения препарата, который зарегистрирован в России в 1996 г., при различных схемах лечения (в/м, в/с и комбинированная терапия) не наблюдалось.

Таким образом, проведенное исследование позволяет позитивно оценить комбинированное лечение (Алфлутоп + ГнК) у пациентов с ОА коленных суставов. Требуется дальнейшее подтверждение полученных нами результатов. На сегодня имеется небольшое число работ, в которых показано преимущество использования комбинации гиалуроната натрия и ХС (входит в состав препарата Алфлутоп) при в/с введении. Например, E. Maheu и соавт. [22] у пациентов с ОА коленных суставов после 3 еженедельных в/с инъекций препарата, содержащего ГнК и ХС, через 12 нед отметили выраженное уменьшение боли, а частота ответа на лечение

по критерию OMERACT-OARSI составила 68%. В похожем исследовании Y. Henrotin и соавт. [23], включавшем 30 пациентов с ОА коленных суставов, оценивали динамику ряда клинических, ультразвуковых и биологических показателей после 3 инъекций ГнК с ХС. Наиболее статистически значимые изменения показателей боли и индекса Лекена по сравнению с исходным уровнем отмечены через 6 нед ( $p < 0,001$  и  $p = 0,0042$ ) и 12 нед ( $p = 0,0031$  и  $p = 0,0012$ ). Клинический ответ по критерию OMERACT-OARSI в эти периоды оценки составил 80 и 73% соответственно. Аналогичные результаты были получены и в 6-месячном исследовании F. Rivera и соавт. [24] у пациентов с ОА коленных суставов ( $n = 112$ ): выявлено значимое уменьшение боли по индексу WOMAC ( $p < 0,0001$ ) после в/с введения комбинации ГнК и ХС.

**Заключение.** Таким образом, при ОА коленных суставов комбинация Алфлутоп + ГнК оказалась более эффективной, чем монотерапия ГнК. Данные нашего исследования позволяют рассматривать сочетанное использование этих препаратов как один из возможных способов улучшения результатов терапии ОА. В дальнейшем для получения более детальной информации об эффективности, безопасности и возможном синергическом действии этой комбинации необходимо проведение многоцентровых РКИ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мартынов АИ, Наумов АВ, Верткин АЛ и др. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине. Лечащий врач. 2015;(4):39-46. [Martynov AI, Naumov AV, Vertkin AL, et al. Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in General medical practice: expert opinion based on evidence-based medicine. *Lechashchii vrach*. 2015;(4):39-46. (In Russ.)].
2. Cleveland RJ, Nelson AE, Callahan LF. Knee and hip osteoarthritis as predictors of premature death: a review of the evidence. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Sep-Oct;37 Suppl 120(5):24-30. Epub 2019 Oct 14
3. Wilkie R, Parmar SS, Blagojevic-Bucknall M, et al. Reasons why osteoarthritis predicts mortality: path analysis within a cox proportional hazards model. *RMD Open* 2019; 5:e001048. doi:10.1136/rmdopen-2019-00104.
4. Hawker GA. Osteoarthritis is a serious disease. *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct 2019;37 Suppl 120(5):3-6.
5. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):157-63. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG, et al. Knee osteoarthritis and metabolic syndrome: new approaches to therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):157-63. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-157-163
6. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec; 49(3):337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit. 2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Остеоартроз. Клинические рекомендации. Москва; 2016. [Ministry of health of the Russian Federation. Osteoarthrosis. Clinical recommendations. Moscow; 2016].
8. 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 osteoarthrosis. 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.
9. 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 2 — оценка структурно-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):174-7. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structure-modifying effect of alflutop in patients with knee osteoarthritis. Report 2: the assessment of the structure-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
10. Левин ОС, Олюнин ДЮ, Голубева ЛВ. Эффективность алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбагоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Научно-практическая ревматология. 2004;42(4):80-4. [Levin OS, Olyunin DYU, Golubeva LV. Alflutop efficacy in chronic vertebrogenous lumbar ischialgia. A double blind placebo controlled study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(4):80-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-809.
11. Olariu L, Dimitriu B, Buse E, Rosoiu N. The invitro effect of Alflutop product on some extracellular signaling factors involved in the osteoarticular pathology inflammation. Academy of Romanian Scientists. *Annals Series on Biological Sciences*. 2015;4(2):7-17.
12. Olariu L, Pyatigorskaya N, Dimitriu B, et al. «In vitro» chondro-restitutive capacity of Alflutop proved on chondrocytes cultures.



- Roman Biotech Letters*. 2016; 22(6):12047-53.
13. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789-1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
14. Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Oct 26;16:321. doi: 10.1186/s12891-015-0775-z
15. Tosun HB, Gü rger M, Gü mü stas SA, et al. The effect of sodium hyaluronate-chondroitin sulfate combined solution on cartilage formation in osteochondral defects of the rabbit knee: an experimental study. *Ther Clin Risk Manag*. 2017 Apr 18;13:523-532. doi: 10.2147/TCRM.S133635
16. Altman RD, Akermark C, Beaulieu AD, et al. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA) in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004 Aug;12(8):642-9. doi: 10.1016/j.joca.2004.04.010
17. Kellgren JH, Jeffrey M, Ball J. Atlas of standard radiographs. Vol. 2. Oxford: Blackwell Scientific; 1963.
18. Altman R, Hackel J, Niazi F, et al. Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2018 Oct;48(2):168-175. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.01.009. Epub 2018 Jan 31.
19. Miller L, Fredericson M, Altman R. Hyaluronic Acid Injections or Oral Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Orthop J Sports Med*. 2020 Jan 27;8(1):2325967119897909. doi: 10.1177/2325967119897909.
20. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Ли́ла АМ и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения. Современная ревматология. 2019;13(3):51-9. [Alekseeva LI, Taskina EA, Lila AM, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 1: Evaluation of the efficacy of the drug in different treatment regimens. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3): 51-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-51-59
21. Шарáпова ЕП, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 2: оценка безопасности препарата при различных схемах применения. Современная ревматология. 2020;15(1):67-73. [Sharapova EP, Alekseeva LI, Taskina EA, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 2: Evaluation of the efficacy of the drug in different use regimens. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;15(1):67-73. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-67-73
22. Maheu E, Zaim M, Appelboom T, et al. Evaluation of intra articular injections of hyaluronic acid and chondroitine sulfate for knee arthritis treatment: a multicentric pilot study with 3 months follow-up. National rheumatology meeting 2010 (Societe Francaise de Rhumatologie).
23. Henrotin Y, Hauzeur JP, Bruel P, Appelboom T. Intra-articular use of a medical device composed of hyaluronic acid and chondroitin sulfate (Structovial CS): effects on clinical, ultrasonographic and biological parameters. *BMC Res Notes*. 2012 Aug 4; 5:407. doi: 10.1186/1756-0500-5-407.
24. Rivera F, Bertignone L, Grandi G, et al. Effectiveness of intra-articular injections of sodium hyaluronate-chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a multicenter prospective study. *J Orthop Traumatol*. 2016 Mar;17(1): 27-33. doi: 10.1007/s10195-015-0388-1. Epub 2015 Nov 14.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
10.05.2020/27.07.2020/3.08.2020

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Биотехнос». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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.

This article has been supported by Biotechnos. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Бердюгин К.А. <https://orcid.org/0000-0003-2234-3111>  
Кадьинцев И.В. <https://orcid.org/0000-0002-6056-5674>  
Бердюгина О.В. <https://orcid.org/0000-0003-3479-9730>  
Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>  
Кашеварова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>





# АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ

## КОРОТКИЙ КУРС ЛЕЧЕНИЯ

2 мл в/м через день №10<sup>1</sup>



**УМЕНЬШАЕТ** боль уже на второй неделе применения<sup>2</sup>

**ЗАМЕДЛЯЕТ** прогрессирование остеоартрита<sup>3</sup>

**ВОССТАНАВЛИВАЕТ** уровень защитных Рg в слизистой желудка, сниженный на фоне приема НПВП<sup>4</sup>

1. Инструкция по применению медицинского препарата. 2. Левин О.С. и др. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбагоишалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования // Научно-практическая ревматология. 2004; №4. 3. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов // Научно-практическая ревматология. 2014; №52(2): 174-177. DOI: 14412/1995-4484-2014-174-177. 4. Дроздов В.Н. и др. Возможности снижения риска НПВП-гастропатии у больных остеоартритом // РМЖ. 2019; 12: 74-78.



БИОТЕННОС, 115432, Москва,  
пр-т Андропова д. 18. корп. 6  
тел. +7(495)150-24-71, www.alflutop.ru  
Для медицинских и фармацевтических  
конференций

alflutop.ru

ЗдоровьеСуставов.рф

РУП/012210/01

РЕКЛАМА

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ