

СОВРЕМЕННАЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

ВЫХОДИТ РАЗ В ТРИ МЕСЯЦА

Modern Rheumatology Journal

ЕВМАТОЛОГИЯ

В НОМЕРЕ:

**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**

3'19

2019, том 13, № 3

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

Алексеева Л.И.¹, Таскина Е.А.¹, Лиля А.М.^{1,2}, Мазуров В.И.³, Шостак Н.А.⁴, Шмидт Е.И.⁵, Илванова Е.П.⁶

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁴ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁵ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; ⁶ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³191015, Санкт-Петербург, ул. Кировная, 41; ⁴117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁵117049, Москва, Ленинский просп., 8; ⁶194291, Санкт-Петербург, просп. Луначарского, 45–49

Одним из способов повышения приверженности пациентов терапии остеоартрита (ОА) может быть использование более удобных схем применения препаратов.

Цель исследования – оценить эффективность препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным его введением у пациентов с ОА коленных суставов.

Пациенты и методы. В исследование включено 130 пациентов с первичным тибioфemorальным ОА коленных суставов II–III стадии по Келлгрену–Лоуренсу, с интенсивностью боли при ходьбе не менее 40 мм по визуальной аналоговой шкале, потребностью в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (не менее 30 дней за предшествующие 3 мес). Пациенты были распределены в две группы: больные 1-й группы получали Алфлутоп® по 2 мл внутримышечно (в/м) через день (всего 10 инъекций), пациенты 2-й группы – по 1 мл в/м ежедневно в течение 20 дней. Длительность участия пациента в исследовании составила 14 нед.

Результаты и обсуждение. У больных обеих групп уже к 20/21-му дню лечения зафиксировано статистически значимое ($p < 0,001$) уменьшение боли в коленных суставах при ходьбе и всех показателей WOMAC (боль, скованность, функциональная недостаточность). Дальнейшее уменьшение боли и показателей WOMAC наблюдалось на протяжении 1 мес и более после завершения терапии ($p < 0,001$), что свидетельствует о выраженном последствии препарата. Также в течение всего периода исследования отмечалось статистически значимое улучшение качества жизни по EQ-5D ($p < 0,001$). С полученными данными согласовывалась и оценка по критерию OMERACT-OARSI. К моменту завершения лечения на терапию ответили 84,6% пациентов 1-й группы и 81,5% пациентов 2-й группы.

Выводы. Данные настоящего исследования подтверждают сопоставимую высокую эффективность Алфлутопа® как при стандартном, так и при альтернирующем режиме терапии. На фоне лечения отмечены значимое уменьшение выраженности боли, улучшение функции коленных суставов и качества жизни. Показана возможность назначения препарата не только ежедневно №20 по 1 мл, но и через день №10 по 2 мл.

Ключевые слова: остеоартрит; Алфлутоп®; эффективность; стандартный режим терапии; альтернирующий режим терапии; комплаентность.

Контакты: Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

Для ссылки: Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Лиля 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):51–59.

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

Alekseeva L.I.¹, Taskina E.A.¹, Lila A.M.^{1,2}, Mazurov V.I.³, Shostak N.A.⁴, Shmidt E.I.⁵, Ilvanova E.P.⁶

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁵N.I. Pirogov City Clinical Hospital One, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ⁶Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993; ³41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ⁴1, Ostrovitianov St., Moscow 117997; ⁵8, Leninsky Prosp., Moscow 117049; ⁶45–49, Lunacharsky Prosp., Saint Petersburg 194291

Using of more convenient drug regimens is one of the ways to increase patient adherence to treatment for osteoarthritis (OA).

Objective: to evaluate the efficacy of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus its standard administration to patients with knee OA.

Patients and methods. The investigation included 130 randomized patients who had Kellgren–Lawrence grade II–III primary tibiofemoral knee OA with pain intensity on walking at least 40 mm on a visual analogue scale and needed to take nonsteroidal anti-inflammatory drugs (at least 30 days in the previous 3 months). The patients were divided into two groups: 1) those who received Alflutop® 2 ml intramuscularly (IM) every other day (a total of 10 injections); 2) those who used the drug 1 ml IM daily for 20 days. The duration of the investigation was 14 weeks.

Results and discussion. Just on days 20/21 of treatment, the patients of both groups were recorded to have statistically significant reductions in knee pain on walking ($p < 0.001$) and in all WOMAC indices (pain, stiffness, functional failure). There were further reductions in pain and WOMAC within one month or more after completion of therapy ($p < 0.001$), which suggests that the drug has a pronounced after-effect. A statistically significant improvement in quality of life according

to the EQ-5D was also noted throughout the study period ($p < 0.001$). The assessment made according to the OMERACT-OARSI criteria was also consistent with the findings. By the end of treatment, its respondents were 84.6 and 81.5% of the patients in Groups 1 and 2, respectively.

Conclusion. The data from this investigation confirm the comparable high efficacy of Alflutop® used in both standard and alternating treatment regimens. During treatment, there was a significant reduction in pain intensity and improvements in knee joint function and quality of life. The investigation has shown that the drug can be used at a dose of 1 ml not daily for 20 days, but also at 2 ml every other day for 10 days.

Keywords: osteoarthritis; Alflutop®; efficacy; standard treatment regimen; alternating treatment regimen; compliance.

Contact: Elena Aleksandrovna Taskina; braell@mail.ru

For reference: 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):51–59.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-51-59

Остеоартрит (ОА) – наиболее распространенное заболевание суставов и одна из самых частых причин обращения пациентов за медицинской помощью. По данным исследования Global Burden of Disease Study, опубликованного в журнале Lancet в 2018 г., ОА страдают более 300 млн человек в 195 странах, при этом наблюдается постоянный рост количества лет, прожитых населением в состоянии нетрудоспособности (YLDs) по причине ОА [1]. Так, с 1990 по 2007 г. этот показатель увеличился на 63,1% (61,5–64,9), а с 2007 по 2017 г. – на 31,4% (30,7–32,1) и в 2017 г. в среднем составил 9,6 млн человек (4,8–19,1) [1].

Учитывая высокую распространенность и социальную значимость ОА, одним из стратегических направлений медицины является разработка новых и совершенствование уже существующих методов его лечения, направленных не только на уменьшение боли и улучшение функционального состояния суставов, но и на предотвращение/замедление прогрессирования заболевания. Терапевтический алгоритм при ОА предполагает применение как нефармакологических, так и медикаментозных методов, среди которых приоритет принадлежит симптоматическим препаратам замедленного действия (Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis, SYSADOA). Уже в 2014 г. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) включило SYSADOA, в частности хондроитина сульфат и глюкозамин сульфат, в пошаговый алгоритм лечения ОА коленных суставов в качестве препаратов первой линии. Также, согласно рекомендациям Ассоци-

ации ревматологов России, Федеральным клиническим рекомендациям по лечению ОА, консенсусу экспертов по ОА, препараты данной группы должны быть обязательно назначены пациенту, независимо от локализации заболевания, сразу после установления диагноза. SYSADOA оказывают как симптоматический (анальгетический, противовоспалительный), так и структурно-модифицирующий эффект, замедляя прогрессирование заболевания [2].

Результаты клинических исследований, выполненных в том числе в нашей стране, свидетельствуют о том, что при парентеральном введении SYSADOA анальгетический эффект развивается быстрее (в среднем в течение 1–1,5 мес), чем при использовании пероральных препаратов (к 8–12-й неделе лечения). Одним из парентеральных препаратов, который успешно применяется в ревматологической практике уже более 20 лет, является Алфлутоп®, представляющий собой стандартизированный стерильный биоактивный концентрат из четырех видов мелкой морской рыбы. Механизм его действия заключается в подавлении продукции ряда провоспалительных медиаторов, в частности интерлейкина (ИЛ) 6, 8 и 1 β , матриксных металлопротеиназ (MMP) 13, 3, ADAMTS4, ингибировании ангиогенеза, связанного с продукцией сосудистого эндотелиального фактора роста, а также стимуляции хондрогенеза (влияние на внеклеточное высвобождение тканевого фактора роста β и экспрессию гена SOX9) [3]. Помимо этого, препарат обладает антиоксидантным эффектом за счет увеличения активности каталазы и уменьшения уровня внутриклеточного супероксид аниона/пероксид водорода [4].

Алфлутоп® широко используется для лечения ОА, имеет солидную доказательную базу, включающую двойные слепые рандомизированные клинические исследования, подтвердившие его анальгетический, противовоспалительный и структурно-модифицирующий эффект [5, 6]. Для изучения вариантов повышения приверженности терапии ОА было проведено открытое рандомизированное многоцентровое исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® у больных ОА коленных суставов в альтернирующем режиме: 2 мл внутримышечно (в/м) через день в течение 20 дней по сравнению со стандартным режимом: 1 мл в/м ежедневно в течение 20 дней.

Цель исследования – оценка эффективности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным у пациентов с ОА коленных суставов.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование ($n = 130$)

Параметр	Алфлутоп® 2 мл в/м через день ($n=65$)	Алфлутоп® 1 мл в/м ежедневно ($n=65$)
Возраст, годы: Me, среднее \pm CO мин; макс p-ANOVA LME=0,343	61; 60,2 \pm 8,2 42,0; 74,0	60; 59,0 \pm 8,2 41,0; 73,0
Пол, n (%): женский мужской p-Фишер=0,273	55 (84,6) 10 (15,4)	49 (75,4) 16 (24,6)
Индекс массы тела, кг/м ² : Me, среднее \pm CO мин; макс	26,6; 27,3 \pm 3,9 19,8; 38,3	29,1; 28,9 \pm 3,9 20,3; 37,7
Длительность ОА, годы: Me, среднее \pm CO мин; макс	3,0; 4,2 \pm 5,1 0,0; 22,0	2,0; 4,4 \pm 4,8 0,0; 17,0

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Клиническое исследование проводилось контрактно-исследовательской организацией ООО «ИФАРМА» по поручению спонсора исследования компании ООО «Биотехнос» в соответствии с нормативными требованиями и рекомендациями Руководств по надлежащей клинической практике Международной конференции по гармонизации (ICH GCP) и Евразийского экономического союза (ЕАЭС), с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, а также с действующим законодательством и нормативными требованиями Российской Федерации. На проведение данного исследования было получено разрешение Минздрава России № 448 от 18 августа 2017 г. Этическая экспертиза документов и сопровождение работы проводились в независимых этических комитетах исследовательских центров.

Пациенты и методы. В исследование были скринированы 134 пациента в 6 исследовательских центрах на территории Российской Федерации. Больные, удовлетворяющие всем критериям включения/невключения (n=130), на момент 2-го визита (неделя 0) были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1 (по 65 пациентов). Дополнительно в обеих группах была проведена стратификация пациентов в зависимости от наличия/отсутствия следующих сопутствующих заболеваний: гипертоническая болезнь, сахарный диабет (СД) 2-го типа и дислипидемия. Пациенты 1-й группы получали

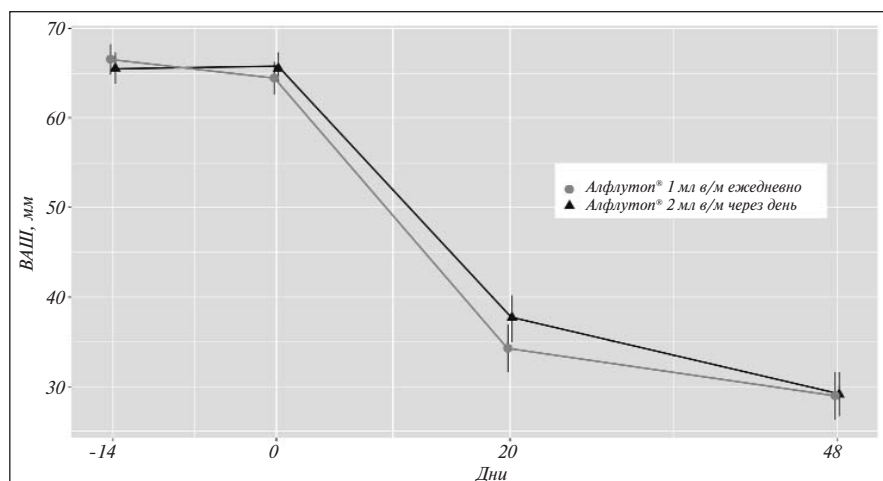


Рис. 1. Динамика интенсивности боли по ВАШ у пациентов 1-й и 2-й групп (n=130)

Алфлутоп® по 2 мл в/м через день (всего 10 инъекций), пациенты 2-й группы – по 1 мл в/м ежедневно в течение 20 дней.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины 40–75 лет с первичным тибioфemorальным OA коленных суставов, соответствующие критериям ACR (1986), боль при ходьбе – не менее 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), II или III рентгенологическая стадия по Келлгрену–Лоуренсу, потребность в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в стабильной дозе не менее 30 дней за предшествующие 3 мес, подписанное информированное согласие.

Критерии неключения: сопутствующие воспалительные заболевания или заболевания/состояния, которые приводят

Таблица 2. Оценка эффективности терапии

Параметр	Алфлутоп® 2 мл в/м через день (n=65)	Алфлутоп® 1 мл в/м ежедневно (n=65)	p
Боль по ВАШ, мм:			
B1	64; 65,5±14,2	64; 66,5±13,3	>0,05
B2	63; 65,7±12,1	64; 64,5±14,9	>0,05
B3	37; 37,6±21,1*	33; 34,2±21,0*	>0,05
B4	28; 29,2±18,9*	26; 28,9±21,2*	>0,05
Боль по WOMAC, мм:			
B2	45; 48,5±23,6	50,0; 49,0±19,7	>0,05
B3	30; 29,9±20,0*	25,5; 27,8±17,5*	>0,05
B4	18,5; 23,1±17,6*	20,0; 23,9±20,4*	>0,05
Скованность по WOMAC, мм:			
B2	45; 48,8±20,1	52,8; 49,7±20,1	>0,05
B3	24,6; 28,2±20,5*	24; 25±16,2*	>0,05
B4	20,2; 22,3±17,9*	18; 21,2±17,1*	>0,05
ФН по WOMAC, мм:			
B2	46,3; 46,6±18,8	41,6; 43,5±15,2	>0,05
B3	23,9; 28,7±21,4*	27,1; 26,2±15,8*	>0,05
B4	16,2; 21,7±18,6*	20,4; 21,7±16,7*	>0,05
EQ-5D, баллы:			
B2	0,6; 0,5±0,2	0,6; 0,5±0,3	>0,05
B3	0,7; 0,7±0,2*	0,7; 0,6±0,2*	>0,05
B4	0,7; 0,7±0,2*	0,7; 0,7±0,2*	>0,05
ОСЗ, мм:			
B2	50; 47,9±16,5	52; 50,8±15,9	>0,05
B3	65; 64,9±20,3*	68; 66,7±18,5*	>0,05
B4	71; 69,7±18,6*	75; 71,5±18,3*	>0,05

Примечание. Данные представлены как Me, среднее±CO; * – p<0,001 по сравнению с B2; ОСЗ – оценка состояния здоровья пациентом.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

к повреждению суставов (ревматоидный артрит, метаболические заболевания костей, псориаз, подагра, хондрокальциноз и др.); выраженная (требующая хирургического лечения) вальгусная или варусная деформация коленного сустава, слабость связочного аппарата или разрушение мениска; сопутствующий ОА тазобедренного и/или голеностопного сустава в тяжелой стадии, который может затруднить оценку эффективности терапии или боли в коленном суставе; септический артрит какого-либо сустава в анамнезе или подозрение на наличие подострого инфекционного воспаления в целевом суставе; хирургическое лечение целевого коленного сустава в анамнезе; запланированная на время проведения исследования операция на любом суставе нижних конечностей; лимфовенозная недостаточность нижних конечностей III стадии; заболевания и сопутствующие состояния, влияющие на структуру и плотность костной ткани (гиперпаратиреодная остеодистрофия, синдром мальабсорбции, остеопороз, несовершенный остеогенез и др.); следующие отклонения лабораторных показателей: содержание гемоглобина <100 г/л, общий билирубин $\geq 2,0$ верхних границ нормы (ВГН), уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) $\geq 2,5$ ВГН, скорость клубочковой фильтрации (по формуле Кокрофта–Голта) <60 мл/мин; тяжелые сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время или в течение 12 мес до рандомизации, в том числе: хроническая сердечная недостаточность класса III или IV (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), клинически значимые желудочковые аритмии (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков), нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, операции на сердце и коронарных сосудах, значимые заболевания клапанов сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия с систолическим артериальным давлением (АД) >180 мм рт. ст. и диастолическим АД >110 мм рт. ст., легочная эмболия или тромбоз глубоких вен; СД 1-го типа и неконтролируемый СД 2-го типа (HbA1c $>10,5\%$, уровень глюкозы плазмы натощак >15 ммоль/л на момент скрининга или эпизоды тяжелой гипогликемии в течение 1 мес до скрининга); индекс массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м²; тяжелые заболевания центральной нервной системы, в том числе судороги в анамнезе или состояния, которые могли привести к их развитию; инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение 12 мес до скрининга; черепно-мозговые травмы или случаи потери сознания в течение 12 мес до скрининга; опухоль головного мозга; заболевания, проявлявшиеся повышенной кровоточивостью (геморрагический васкулит, гемофилия, тромбоцитопения и т. д.), или состояния с высоким риском развития кровотечения; признаки выраженного неконтролируемого сопутствующего заболевания, например расстройства нервной системы, почек, печени, эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта, которые, по мнению исследователя, могли препятствовать участию пациента в исследовании; участие в других клинических исследованиях или прием исследуемых препаратов в течение 4 нед до скрининга; ВИЧ, активный вирусный гепатит В и С, цирроз печени; злокачественные новообразования в течение последних 5 лет (за исключением базально-клеточного или плоскоклеточного рака кожи и карциномы *in situ* шейки матки, которые были иссечены и излечены); злоупотребление наркотиками или алкоголем на момент скрининга или в прошлом, которое, по мнению ис-

следователя, исключало возможность участия в исследовании; беременные или кормящие женщины или женщины, планировавшие беременность во время клинического исследования; наличие в анамнезе гиперчувствительности к любому из компонентов исследуемого препарата; предшествующий прием системных глюкокортикоидов в течение 2 мес до скрининга, внутрисуставное введение любых препаратов в течение 4 нед до скрининга, прием пероральных SYSADOA для лечения ОА коленного сустава (хондроитин сульфат, глюкозамина сульфат, пиаскледин, диацереин и биологически активные добавки) в течение 3 мес до скрининга, прием бисфосфонатов, стронция ранелата, заместительной гормональной терапии, препаратов паратиреоидного гормона, препаратов моноклональных антител к RANKL, активных метаболитов витамина D в течение 12 мес до скрининга, а также других препаратов, способных влиять на метаболизм костной ткани (антиконвульсанты, анаболические стероиды и др.), за 4 нед до скрининга; неспособность читать или писать, нежелание понять процедуры протокола исследования и следовать им, а также любые другие сопутствующие медицинские или серьезные психические состояния, не позволяющие пациенту принимать участие в исследовании, ограничивающие правомерность получения информированного согласия.

Длительность участия пациента в исследовании составила 14 нед, число визитов – 5: В1 – визит скрининга; В2 – визит рандомизации (начало терапии); В3 – визит через день после последнего введения исследуемого препарата пациентам (для 1-й группы – 20-й день и для 2-й группы – 21-й день); В4 – визит через 2 мес после начала терапии; В5 – заключительный визит (через 3 мес) – телефонный звонок с целью регистрации возможных неблагоприятных реакций (НР). В качестве дополнительной терапии пациентам разрешался прием мелоксикама 7,5–15 мг/сут, а при наличии противопоказаний для использования НПВП – парацетамол 1–3 г/сут.

В исследуемые группы вошли больные в возрасте от 41 года до 74 лет, со средней длительностью заболевания 4 года и средним ИМТ, соответствующим избыточной массе тела (табл. 1). У большинства пациентов (у 75,4% в 1-й группе и у 70,8% во 2-й группе) определялась II рентгенологическая стадия ОА коленных суставов по Келлгрену–Лоуренсу. При сравнительном анализе установлена сопоставимость групп также по частоте сопутствующих заболеваний, которые выявлены в 96,9% случаев. Так, гипертоническая болезнь в 1-й группе диагностирована у 70,8% пациентов, во 2-й группе – у 67,7%, дислипидемия – у 50,8 и 60%, СД 2-го типа – у 6,2 и 4,6% соответственно ($p>0,999$).

Эффективность терапии оценивалась по динамике боли по ВАШ; показателей опросника WOMAC (боль, скованность и функциональная недостаточность, ФН); теста «Встань и иди»; качества жизни по EQ-5D; общей оценке больного (Patient's Global Assessment, PGA) и общей оценке исследователя (Investigator's Global Assessment, IGA); ответу на терапию по критериям OMERACT-OARSI.

Статистический анализ. Использовали программный пакет R (The R Project for Statistical Computing, <http://www.r-project.org>). Все статистические тесты являлись двусторонними, с уровнем значимости 5%; все доверительные интервалы (ДИ) являлись двусторонними 95%; непрерывные данные представлены числом наблюдений, средним значе-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

нием со стандартным отклонением (СО), медианой (Ме) и диапазоном значений; дискретные величины описаны абсолютными и относительными частотами.

Анализируемые популяции. Модифицированная популяция пациентов, проходивших лечение (Modified Intent-To-Treat, MITT), включала всех больных ($n=130$), которые получили не менее одной в/м инъекции исследуемого препарата и имели по крайней мере одну оценку по опроснику WOMAC после исходной. Популяция MITT являлась основной для анализа эффективности терапии.

Популяцию по протоколу (Per Protocol, PP) составили все пациенты популяции MITT, которые полностью завершили исследование, имели оценки для первичного анализа эффективности и считались комплаентными. К комплаентным относились больные, у которых не зафиксировано каких-либо серьезных нарушений протокола исследования. В популяцию PP вошли 125 пациентов: 63/65 (96,9%) из 1-й группы и 62/65 (95,4%) из 2-й группы. Во всех случаях причиной исключения стало нарушение протокола.

Результаты оценки эффективности терапии представлены только для популяции MITT, поскольку популяции MITT и PP существенно не различались.

Оценка по WOMAC. Группы терапии сравнивались при исходном визите с использованием смешанной линейной модели (ЛМЕ), в качестве независимой переменной учитывалась оценка боли по WOMAC. В индивидуальной регистрационной карте была зафиксирована сумма по 5 подшкалам боли, для оценки вычислялось среднее значение. Группа терапии была включена в модель как фиксированный эффект, а исследовательский центр — как случайный. На момент В4 также была построена ЛМЕ, но в качестве независимой переменной учитывалось уже изменение по шкале WOMAC_{боль}. В модель был добавлен исходный уровень как коварианта и по этой формуле рассчитан двусторонний 95% ДИ.

Гипотезы:

$$H_0: \mu_1 - \mu_2 \geq \delta,$$

$$H_1: \mu_1 - \mu_2 < \delta,$$

где μ_1 — изменение по шкале WOMAC_{боль} для альтернирующего режима (Алфлутоп® 2 мл в/м через день); μ_2 — изменение по шкале WOMAC_{боль} для стандартного режима (Алфлутоп® 1 мл в/м ежедневно); δ — граница клинической значимости; H_0 — альтернирующий режим дозирования уступает стандартному; H_1 — альтернирующий режим дозирования не уступает стандартному.

Планировалось отклонить нулевую гипотезу, если верхняя граница расчетного двустороннего 95% ДИ для разницы изменения индекса WOMAC_{боль} между группами составляла < 9 мм.

Методика анализа скованности и ФН по WOMAC была аналогична оценке боли по WOMAC, однако межгрупповые сравнения представлены только для изменений параметра без ДИ для разности между группами.

Оценка боли по ВАШ проводилась с помощью статистического анализа, схожего с таковым WOMAC_{боль}, но без межгрупповых сравнений.

Оценка качества жизни и состояния здоровья пациентов осуществлялась с использованием опросника EQ-5D (EuroQol 5D) [7]. Учитывались 5 его разделов, которые позволяют охарактеризовать способность пациента перемещаться, обслуживать себя, заниматься привычной повседневной деятельностью, выполнять работу, в том числе по дому, участвовать в делах семьи, проводить досуг, а также определить наличие боли или дискомфорта и отдельных психологических проблем. Каждый раздел оценивался в зависимости от степени выраженности проблемы: 1 — нет нарушений; 2 — умеренные нарушения; 3 — выраженные нарушения. Оценки по каждому из этих 5 разделов составляли позиционный индекс. Каждый из индексов опросника (от 11111 до 33333) имел свой дробный весовой коэффициент.

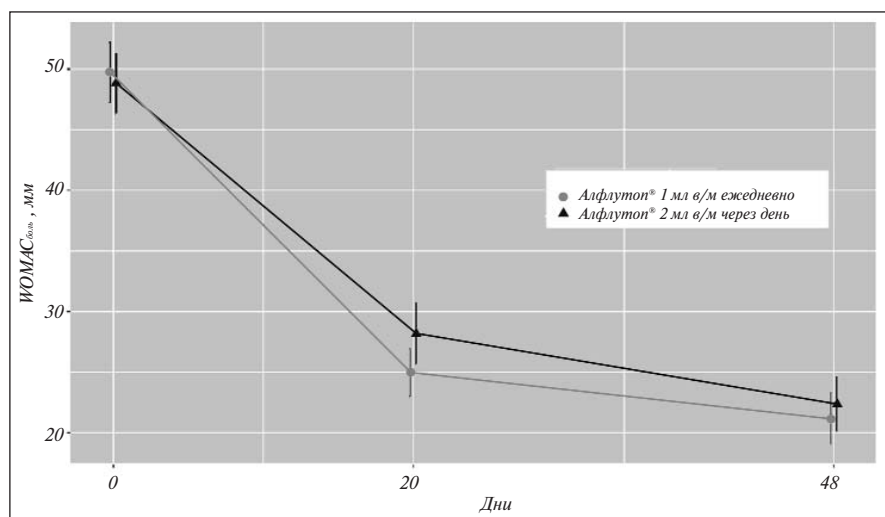


Рис. 2. Динамика боли по WOMAC у пациентов 1-й и 2-й групп ($n=130$)

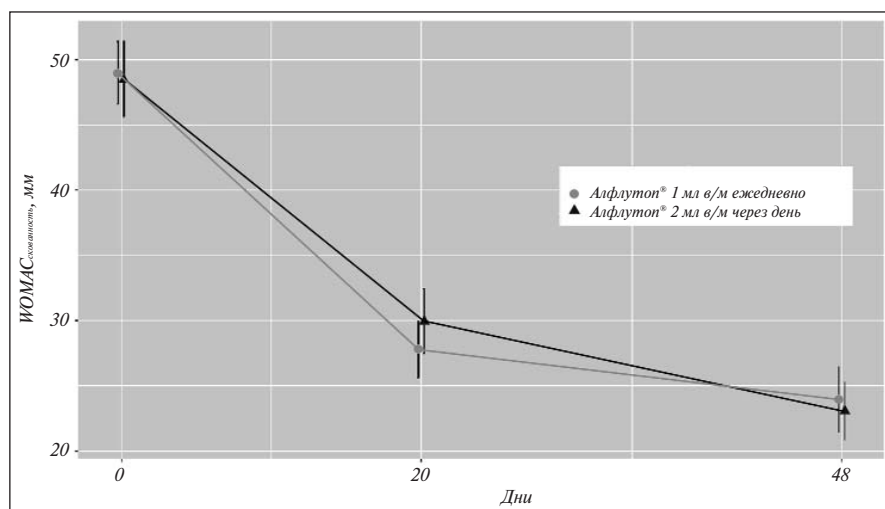


Рис. 3. Динамика скованности по WOMAC у пациентов 1-й и 2-й групп ($n=130$)

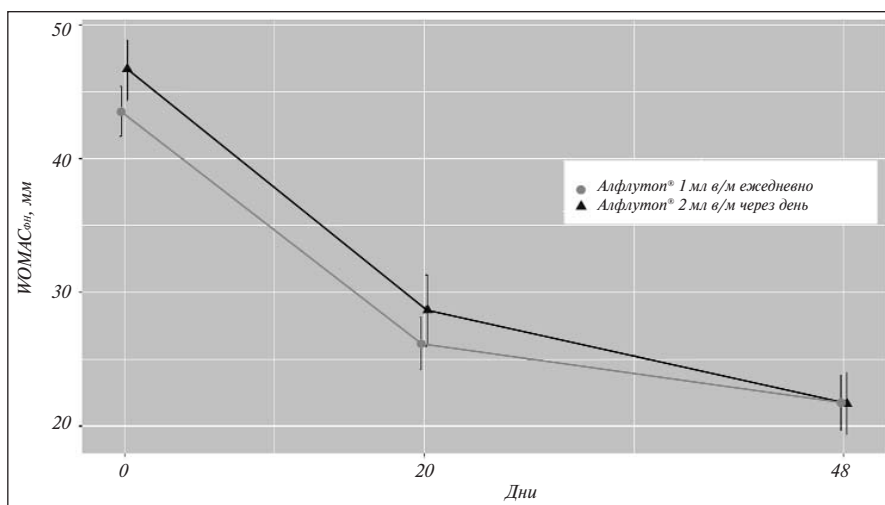


Рис. 4. Динамика ФН по WOMAC у пациентов 1-й и 2-й групп (n=130)

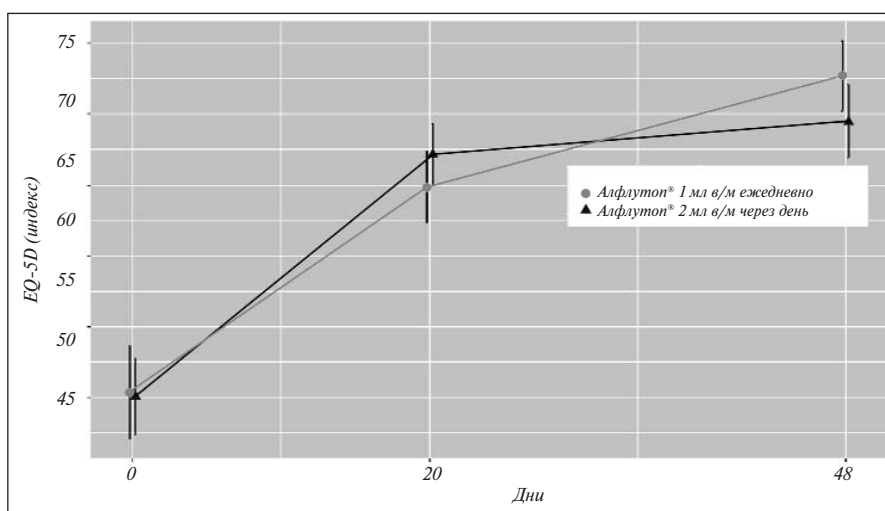


Рис. 5. Динамика качества жизни по EQ-5D у пациентов 1-й и 2-й групп (n=130)

Общая оценка состояния здоровья пациента (вторая часть опросника EQ-5D) проводилась по ВАШ, где 0 – наихудшее состояние, а 100 – наилучшее. Параметр также был представлен описательной статистикой по визитам исследования, межгрупповые сравнения не проводились. Идентичный анализ использовался при оценке ответа на терапию (OMERACT-OARSI).

Подгрупповой анализ не проводился, так как между группами по стратификационным параметрам (коморбидность) значимых различий не выявлено. Расчеты по PGA, IGA, тесту «Встань и иди» будут представлены во втором сообщении.

Результаты. У больных обеих групп наблюдалось статистически значимое снижение боли в коленных суставах при ходьбе ($p < 0,001$) уже к 20–21-му дню лечения (B3; табл. 2).

В частности, изменение Me составило в 1-й группе -25,0 мм, во 2-й -32 мм ($p < 0,001$). Дальнейшее уменьшение боли наблюдалось в течение 1 мес и более после завершения терапии (B4): Me -36,0 и -40,0 мм соответственно ($p < 0,001$), что может свидетельствовать об эффекте последствия препарата (рис. 1).

При анализе боли, скованности, ФН по WOMAC была выявлена аналогичная закономерность (см. табл. 2). Значи-

мое снижение анализируемых показателей также наблюдалось к моменту завершения терапии (B3). Изменение Me боли по WOMAC к 20–21-му дню лечения составило -18,8 мм в группе, получавшей Алфлутоп® в альтернирующем режиме, и -22,8 мм в группе стандартного приема препарата ($p < 0,001$), скованности – -15,0 и -18,0 мм ($p < 0,001$) и ФН – -16,6 и -14,2 мм соответственно ($p < 0,001$). Через 2 мес после начала терапии (B4) наблюдалось дальнейшее уменьшение Me боли (-21,8 мм в 1-й и -28 мм во 2-й группе; $p < 0,001$), скованности (-21,5 и -25 мм; $p < 0,001$) и ФН (-22,1 и -23,1 мм соответственно; $p < 0,001$; рис. 2–4).

Улучшение качества жизни по EQ-5D отмечалось у пациентов обеих групп на протяжении всего периода наблюдения (см. табл. 1–2, рис. 5). Эффективность терапии подтверждается и показателями общей оценки состояния здоровья (по ВАШ). Так, по сравнению с исходными значениями к моменту B3 увеличение Me составило +20,0 мм в группе альтернирующего лечения и +19,0 в группе стандартной терапии ($p < 0,001$), а на момент B4 – уже +23,0 и +22,0 мм соответственно ($p < 0,001$; см. табл. 1–2, рис. 6).

Особого внимания заслуживают данные, полученные при оценке по критерию OMERACT-OARSI: зафиксирован высокий процент ответа на терапию в обеих группах. Так, к завершению лечения положительный эффект отмечен у 70,8 и 75,4% пациен-

тов 1-й и 2-й групп соответственно. Через 30 дней наблюдалось дальнейшее увеличение числа больных, ответивших на терапию, до 84,6 и 81,5% соответственно (рис. 7).

Таким образом, результаты многоцентрового клинического исследования свидетельствуют о том, что обе использованные схемы терапии имеют сопоставимый терапевтический потенциал, позитивно влияя на клинические проявления ОА.

Обсуждение. Полученные нами данные еще раз подтвердили высокую эффективность препарата Алфлутоп® у пациентов с ОА как при стандартной (20 в/м инъекций ежедневно по 1 мл), так и при альтернирующей (10 в/м инъекций через день по 2 мл) схеме терапии. Отмечались быстрое и значимое уменьшение боли, скованности, улучшение функционального состояния и качества жизни пациентов. Установлено дальнейшее улучшение всех анализируемых показателей и после прекращения инъекций, что подтверждает наличие у этого препарата эффекта последствия.

Известно, что применение инъекционных форм SYSADOA имеет преимущества по сравнению с использованием пероральных препаратов: более быстрое развитие анальгетического эффекта (в нашем исследовании статистически значимое уменьшение боли выявлено уже на

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

20–21-й день); большая приверженность терапии; кроме того, пациенты зачастую более позитивно относились к парентеральному лечению, рассматривая его как более эффективное. Важно отметить, что в проведенном открытом рандомизированном многоцентровом исследовании не отмечено межгрупповых различий ни по одному из анализируемых показателей эффективности терапии. Таким образом, для увеличения комплаентности пациентов можно использовать не только стандартную (1 мл в/м ежедневно №20), но и альтернирующую (2 мл в/м через день №10) схему терапии.

Результаты нашего исследования согласуются с данными ранее опубликованных работ, в том числе многоцентровых слепых рандомизированных плацебо-контролируемых, в которых изучался терапевтический потенциал препарата Алфлутоп®. Сегодня только некоторые из представленных на российском рынке парентеральных форм препаратов группы SYSADOA отвечают требованиям доказательной медицины [8, 9]. Так, весьма демонстративны результаты проведенного нами ранее многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, посвященного оценке не только симптоматического, но и структурно-модифицирующего эффекта препарата Алфлутоп®. В это двухлетнее исследование было включено 90 пациентов, которые методом рандомизации были распределены в две группы, сопоставимые по всем клиничко-демографическим показателям. Пациенты 1-й группы (n=45) получали в/м инъекции препарата Алфлутоп® по 1 мл курсами по 20 дней с 6-месячными интервалами (всего 4 курса), больные 2-й группы (n=45) – плацебо (инъекции 0,9% раствора NaCl) по той же схеме. Дополнительно пациенты обеих групп могли принимать ибупрофен 600–1200 мг/сут. Симптом-модифицирующее действие определяли по динамике боли, индекса WOMAC, EQ-5D, общего состояния здоровья по ВАШ и оценке эффективности лечения врачом/пациентом, ответ на терапию – по критерию OMERACT-OARSI.

Для изучения структурно-модифицирующего эффекта этого препарата всем пациентам исходно и через 2 года выполняли магнитно-резонансную томографию целевого сустава и рентгенографию коленных суставов в положении стоя при фиксированном сгибании (в прямой проекции) с использованием позиционной рамки. Рентгенограммы расшифровывали слепым методом (как относительно пациентов, так и проводимой терапии). Динамику рентгенологических изменений оценивали в баллах: по ширине медиальной щели ко-

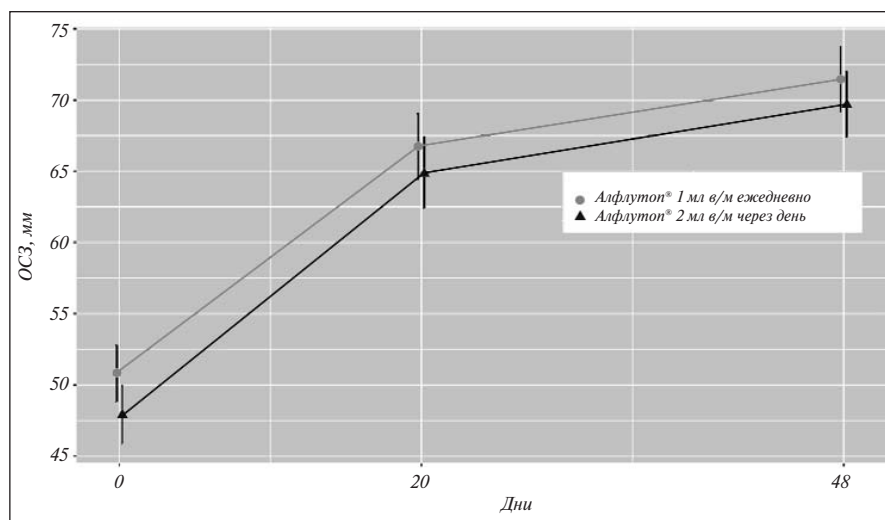


Рис. 6. Динамика ОСЗ (по ВАШ) у пациентов 1-й и 2-й групп (n=130)

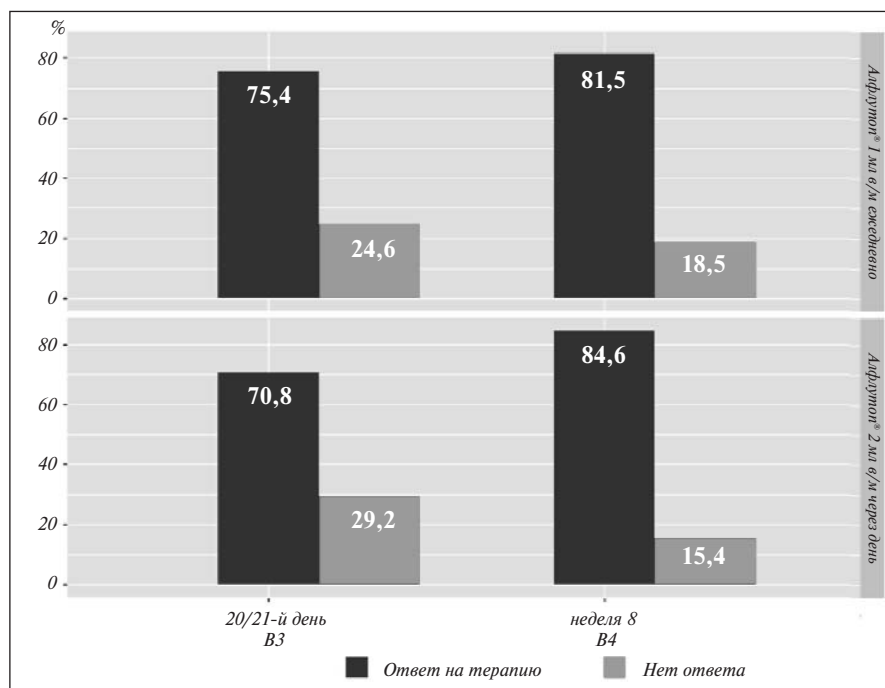


Рис. 7. Оценка ответа на терапию (в %) по критерию OMERACT-OARSI у пациентов 1-й и 2-й групп (n=130)

ленного сустава и наличию остеофитов бедренной и большеберцовой костей. Дополнительно исследовали биохимические маркеры деградации хрящевой ткани (СТХ-II и COMP) в начале исследования, через 3 мес и в конце наблюдения.

К моменту завершения исследования на фоне лечения препаратом Алфлутоп® отмечалось статистически значимо большее уменьшение боли, суммарного индекса WOMAC и всех его составляющих (боль, скованность, ФН) по сравнению с плацебо (p<0,05). Оценка качества жизни по опроснику EQ-5D продемонстрировала значимое улучшение в 1-й группе (p<0,005), в группе плацебо этот показатель существенно не изменился (p>0,05). Улучшение общего состояния здоровья достигнуто только у пациентов, получавших Алфлутоп® (p<0,005). Хороший клинический потенциал препарата был подтвержден и по критерию OMERACT-OARSI –

лечение оказалось эффективным у 73% пациентов 1-й группы и только у 40% группы плацебо ($p=0,001$).

Об успешном применении препарата Алфлутоп® свидетельствовало и снижение потребности в НПВП: в 1-й группе 21% больных полностью отказались от их приема, а 79% смогли снизить дозу; во 2-й группе уменьшили суточную дозу только 23% пациентов. Прекращение приема или снижение суточной дозы НПВП следует рассматривать как дополнительный положительный эффект при лечении ОА, поскольку это способствует уменьшению риска развития НР, характерных для этого класса препаратов, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы.

Результаты проведенного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования продемонстрировали структурно-модифицирующий эффект препарата Алфлутоп®. Так, на фоне его применения наблюдалось замедление прогрессирования ОА: сужения суставной щели или появления/увеличения остеофитов коленных суставов по сравнению с плацебо ($OR=1,5$; 95% ДИ 1,17–1,99; $p<0,003$). Также в 1-й группе уже после 3 мес лечения отмечена тенденция к снижению содержания маркера деградации хрящевой ткани СТХ-II, сохранявшаяся до конца исследования, в то

время как в группе плацебо, напротив, выявлено незначительное нарастание уровня как СТХ-II, так и СОМР, что может косвенно указывать на прогрессирование заболевания.

Выводы. Таким образом, Алфлутоп®, оказывающий аналгетическое, противовоспалительное и структурно-модифицирующее действие, является препаратом выбора при лечении пациентов с ОА. На сегодняшний день накоплен большой опыт применения препарата у больных ОА, свидетельствующий о его высокой эффективности.

В нашем исследовании подтверждена эффективность препарата Алфлутоп® как при стандартной, так и альтернирующей схеме применения. У пациентов обеих групп был продемонстрирован быстрый сопоставимый аналгетический эффект. Это позволяет рекомендовать использование альтернирующей схемы терапии (Алфлутоп® по 2 мл в/м через день №10), что, возможно, будет способствовать повышению приверженности пациентов терапии, особенно при наличии коморбидных заболеваний и состояний.

Достоинством данной работы является то, что она проводилась и контролировалась независимой контрактно-исследовательской организацией строго в соответствии с действующим законодательством и нормативными требованиями.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. 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. Epub 2018 Nov 8.
2. Кашеварова НГ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Смирнов АВ. Ведущие факторы прогрессирования остеоартрита коленных суставов. Влияние симптоматических препаратов замедленного действия на течение заболевания (5-летнее проспективное исследование). *Фарматека*. 2017;(7):40-5. [Kashevarova NG, Alekseeva LI, Taskina EA, Smirnov AV. Leading factors in the progression of knee osteoarthritis. The effect of symptomatic drugs of delayed action on the course of the disease (5-year prospective study). *Farmateka*. 2017;(7):40-5. (In Russ.)].
3. Buse E, Dumitriu B, Olariu L, et al. Cellular and Molecular Activity of a Standardized Small Fish Extract In an Experimental Model of Primary Human Cartilage Cells. *Romanian Journal of Rheumatology*. 2018;XXVII(1):23-31.
4. Olariu L, Dumitriu B, Craciun L, et al. The In Vitro Influence of a Pharmaceutically Active Small Sea Fish Extract On Apoptosis And Proliferation Mechanisms Amplified By Inflammatory Conditions. *Farmacia*. 2018 Jun;66(3):524-9.
5. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 – оценка симптом-модифицирующего действия препарата. *Научно-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
6. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата. *Научно-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: 10.14412/1995-4484-2014-177
7. Hurst NP, Kind P, Ruta D, et al. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Br J Rheumatol*. 1997 May;36(5):551-9.
8. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Симптом- и структурно-модифицирующее действие препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов (многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование). *Доктор.ру*. 2014;(4):64-9. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. Symptom and structural-modifying effects of alflutop in patients with knee osteoarthritis (multicenter double-blind placebo-controlled study). *Doktor.ru*. 2014;(4):64-9. (In Russ.)].
9. Левин ОС, Олюнин ДЮ, Голубева ЛВ. Эффективность алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии 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

Поступила 13.08.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Биотехнос». 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.



АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ

СОСТАВ

ХОНДРОИТИН-4 И -6-СУЛЬФАТ

Сохраняет воду в толще хряща, повышает прочность соединительной ткани
Тормозит резорбцию костной ткани, ускоряет процессы ее репарации и замедляет прогрессирование ОА
Улучшает фосфорно-кальциевый обмен в хрящевой ткани

ДЕРМАТАН-СУЛЬФАТ

Модулирует активность факторов роста

КЕРАТАН-СУЛЬФАТ

Повышает упругость и жесткость конструкции
Уменьшает «проседание» хрящевой ткани

ГЛЮКУРОНОВАЯ КИСЛОТА

Предшественник синтеза гиалуроновой кислоты

МИО-ИНОЗИТОЛ-ФОСФАТЫ

Участвуют в регуляции уровней внутриклеточного Ca, входят в состав мембранных липидов
Играют роль в передаче сигнала во внутриклеточных сигнальных каскадах

МИКРОЭЛЕМЕНТЫ

Na, K, Ca, Mg, Cu, Fe, Mn, Zn

Играют роль в передаче сигнала во внутриклеточных сигнальных каскадах

14 АМИНОКИСЛОТ, из них 7 незаменимых

Участвуют в синтезе белков и коллагена

ГЛИЦЕРОФОСФОЛИПИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Являются главным липидным компонентом клеточной мембраны

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ *IN VITRO*¹⁻⁶

СНИЖЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ IL-1 β , 6, 8

IL-6 ↓ на 24%
IL-1 β ↓
IL-8 ↓ на 45%



Устранение синовита, боли, воспаления

СНИЖЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ РЕАКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА

Внутриклеточный супероксид анион ↓ на 31%
Пероксид водорода ↓ на 50%



↑ Антиоксидантная активность ↓ Оксидативный стресс

СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ

↓ Высвобождение VEGF на 56%



Замедление деструкции хряща и роста остеофитов

ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

↓ Активность гиалуронидазы на 83%
↑ Стимуляция синтеза гиалуронан-синтазы на 70%



+ Влияет на качество синовиальной жидкости, уменьшает воспаление, стимулирует регенерацию

УМЕНЬШЕНИЕ АКТИВНОСТИ АГГРЕКАНАЗЫ

Снижение экспрессии ↓ на 27%



Защита межклеточного матрикса

ФАКТОР ТРАНСКРИПЦИИ SOX9

↑ Повышение активности на 70%
↑ Агрекан, усиление синтеза на 60%



↑ Усиливает дифференцировку хондроцитов, синтез коллагена, синтез внеклеточного матрикса

ПРИМЕНЕНИЕ АЛФЛУТОПА СТАЛО ЕЩЕ УДОБНЕЕ

РУ П N012210/01



- **Стартовый хондропротектор с коротким курсом лечения 2 мл в/м через день №10** – в 2 раза меньше инъекций при той же эффективности и безопасности⁸
- **Доказанный симптом- и структурно-модифицирующий эффект⁹**
- **Препарат выбора у больных ОА, принимающих НПВП** обладает гастропротективным действием за счет восстановления уровня простагландинов в слизистой желудка, сниженного на фоне приема НПВП¹⁰

АЛФЛУТОП ОБЛАДАЕТ СТРУКТУРНО-МОДИФИЦИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ⁹

Замедляет рентгенологическое прогрессирование ОА коленных суставов:

	АЛФЛУТОП	ПЛАЦЕБО
Отрицательная динамика	6,1%	38,4%
Замедление сужения суставной щели	42,5%	11,8%
Увеличение размеров остеофитов	27%	72%
Нарастание субхондрального остеосклероза		+

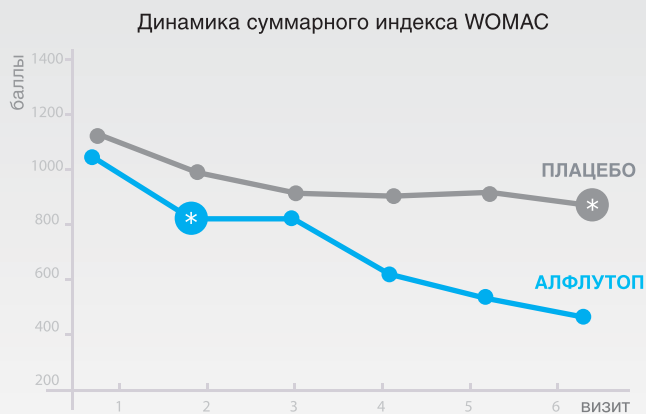
Уменьшает деградацию матрикса суставного хряща

	СТХ-II, нг/ммоль	
	Начало наблюдения	Через 2 года
АЛФЛУТОП (n=39)	5,6±4,4	4,08±3,1 ↓
ПЛАЦЕБО (n=38)	4,4±2,97	4,6±3,6 ↑

● АЛФЛУТОП ● ПЛАЦЕБО

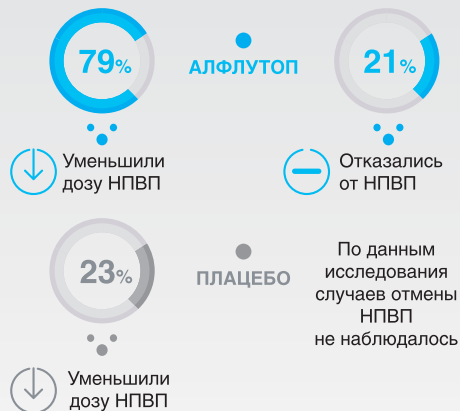
АЛФЛУТОП ОБЛАДАЕТ СИМПТОМ-МОДИФИЦИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ⁹

АЛФЛУТОП уменьшает боль и скованность в суставах, улучшает их функциональное состояние и качество жизни больных



* Первое достоверное отличие от начального значения ($p < 0,012$)

АЛФЛУТОП снижает суточную потребность в НПВП



АЛФЛУТОП обладает благоприятным профилем безопасности



BIOTENHOS
115432, Москва,
пр-т Андропова
д. 18, корп. 6
8 (495) 150-24-71
www.aflutop.ru

ЗдоровьеСуставов.рф

ОА – остеоартрит. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.
1. Laura Olariu, Brindusa Dumitriu, Emilia Buse, Pyatigorskaya Natalya Valerievna, Pavlov Alexey. Изменение in vitro механизмов остеоартрита с помощью препарата «Алфлутоп». Romanian Biotechnological Letters, Vol. 6, №1, 2017, pp. 82–99. 2. Laura Olariu, Brindusa Dumitriu, Emilia Buse, Pyatigorskaya Natalya Valerievna, Pavlov Alexey. Хондровосстанавливающее действие препарата «Алфлутоп» in vitro, подтвержденное с использованием линии хондроцитов. Romanian Biotechnological Letters, Vol. 22, №6, 2016. 3. Laura Olariu, Brindusa Dumitriu, Emilia Buse, Pyatigorskaya Natalya Valerievna, Pavlov Alexey. Влияние препарата Алфлутоп на некоторые провоспалительные сигнальные факторы in vitro при костно-суставной воспалительной патологии. Academy of Romanian Scientists Annals Series on Biological Sciences, Vol. 4, №2, 2015, pp. 7–18. 4. Эмилия Бузе, Брандуза Думитриу, Лаура Олариу, Диана Эне, Михай Божинка, Тома Папачока. Клеточная и молекулярная активность стандартизированного экстракта мелкой морской рыбы в экспериментальной модели первичных клеток хряща человека. Румынский журнал ревматологии. 2018, Том XXVII, №1. 5. Laura Olariu, Brindusa Dumitriu, Emilia Buse, Pyatigorskaya Natalya Valerievna, Pavlov Alexey. European exhibition of innovations and inventions, IASI, Romania 2016. 6. Гропа Л. и соавт. Эффективность Алфлутопа у больных деформирующим остеоартрозом. Клиническая ревматология. 1995, №3. 7. <https://grls.rosminzdrav.ru/>. 8. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Лиля А.М. 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):51–59. 9. Алексеева Л.И., Шаралова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 – оценка симптом-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2013; 51(5): 532–8. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2014; 52: 174–7. 10. Дроздов В.Н. и соавт. Возможности снижения риска НПВП-гастропатии у больных остеоартритом. РМЖ. 2019;12:74–78.

Реклама



АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ
В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



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

ПОВЫШАЕТ УРОВЕНЬ ЗАЩИТНЫХ Рg В СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА**



BIOTENOS
115432, Москва,
пр-т Андропова,
д. 18, корп. 6
8 (495) 150-24-71
www.alflutop.ru

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

** В.Н. Дроздов и соавт. Алфлутоп – в современной симптом-модифицирующей терапии остеоартрита. Терапевтический архив. 2019, №5.



ЗдоровьеСуставов.рф

РУ П N012210/01

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ