

УДК 615.32(048)

DOI: 10.22141/2224-0713.6.92.2017.111592

Хасенова Г.П.

НПЦ «Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева», г. Алматы, Казахстан

Алфлутоп® в практике врача (обзор литературы)

Резюме. 20-летний клинический опыт использования препарата Алфлутоп® многогранен и включает большое количество исследований, выполненных ревматологами среди больных с гонартрозом, коксартрозом для уменьшения боли и увеличения функциональных возможностей суставов, неврологами при лечении дорсалгий, нейромышечных болевых синдромов при остеохондрозе позвоночника, хронических болевых синдромов и др. Результаты проведенных исследований могут помочь врачам в выработке правильного клинического подхода к лечению дегенеративно-дистрофических процессов в костно-хрящевой ткани с применением препарата Алфлутоп®, обладающего достоверным хондропротекторным и противовоспалительным эффектом, быстрым анальгезирующим действием, регенераторной активностью, регулирующего обмен веществ в хрящевой ткани, что позволяет расширить функциональные возможности пациентов и значительно улучшить качество жизни. Поэтому препарат Алфлутоп® может широко применяться в практике терапевтов, неврологов, ревматологов, травматологов, ортопедов.

Ключевые слова: клиническое исследование; Алфлутоп®; остеоартроз; коксартроз; болевой синдром

История препарата

Первые шаги по созданию препарата Алфлутоп® были сделаны в Румынии в середине 70-х годов XX века, а годом рождения лекарственного средства Алфлутоп® стал 1993-й. Разработали препарат в Национальном Румынском институте химико-фармацевтических исследований под руководством профессора, доктора Иоана Мынзату. В настоящее время Алфлутоп® производится фармацевтической фирмой «Biotechnos» (Румыния) в виде стерильного инъекционного раствора. В России препарат был зарегистрирован в 1996 году в форме раствора для инъекций, а время первых поставок пришлось на 1998 год. Помимо России, Алфлутоп® продается и успешно применяется в Румынии, Республике Беларусь, Азербайджане, Украине, Казахстане, Республике Молдове, Грузии, Кыргызстане, Узбекистане, Таджикистане, Туркменистане, Армении.

Алфлутоп® (Biotechnos S.A., Румыния) — оригинальный инъекционный препарат, представляющий собой очищенный, стандартизированный и стабилизированный экстракт из четырех морских рыб, который содержит

гликозаминогликаны, в том числе гиалуроновую кислоту, хондроитина сульфат, дерматан сульфат, кератан сульфат, аминокислоты, макро- и микроэлементы. Препарат обладает хондропротекторным и противовоспалительным эффектом, быстрым анальгезирующим действием, регенераторной активностью, регулирует обмен веществ в хрящевой ткани. Протеогликианы, входящие в его состав, оказывают трофическое действие и обладают замещающим эффектом, достоверно повышая показатели гидрофильности, высоты хряща и однородности костной ткани по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Препарат Алфлутоп® имеет сложный механизм действия. Компоненты, входящие в его состав:

- напрямую замещают гликозаминогликаны в структуре протеогликанов хрящевой ткани;
- регулируют метаболизм функционирующих хондроцитов, стимулируя биосинтез гиалуроновой кислоты и др. компонентов матрикса хряща, коллагена II типа;
- регулируют пролиферацию хондроцитов;
- подавляют активность гиалуронидазы и биосинтез медиаторов воспаления;

- оказывают антиоксидантное действие за счет стимуляции активности супероксиддисмутазы;
- улучшают микроциркуляцию в субхондральных отделах кости и синовиальной ткани;
- обладают гастропротективным действием.

Благодаря вышеназванным свойствам препарат Алфлутоп® имеет особую терапевтическую ценность и эффективен в комплексной терапии гонартрозов, коксартрозов, остеохондроза, спондилеза, артроза мелких суставов рук и ног, хронической люмбагии, фибромиозита, хронических артритов, посттравматических осложнений нижних конечностей, периартритов, травматических дистозов, спортивных травм позвоночника, послеоперационных осложнений при грыже межпозвоночных дисков, в восстановительном периоде после оперативных вмешательств на опорно-двигательном аппарате.

Хондропротекторное и противовоспалительное действие препарата Алфлутоп® было доказано в экспериментальных и клинических исследованиях с помощью биохимических, гистохимических, радиоизотопных, рентгенологических методов, магнитно-резонансной томографии.

За 20 лет существования препарата Алфлутоп® был накоплен значительный положительный опыт его применения во многих ревматологических и неврологических медицинских центрах постсоветского пространства. Было проведено более 25 различных по масштабности клинических исследований, доказавших эффективность и безопасность препарата.

Первое исследование по изучению эффективности и переносимости Алфлутопа® было опубликовано в 1995 г. Л.Г. Гроппа и соавт. В нем приняли участие 150 пациентов с достоверным диагнозом остеоартроза (ОА), которые были рандомизированы на 5 групп. 4 группы получали Алфлутоп® по различным схемам введения (1-я — внутримышечное (в/м) введение, 2-я — внутрисуставное (в/с), 3-я — в/с на фоне в/м, 4-я — сначала в/с введение, а затем в/м). 5-я группа была контрольной (различные антиартрозные препараты, в том числе хондропротектор артепарон). Алфлутоп® назначался по 2 курса в течение года. Длительность наблюдения за больными составила 2 года. В результате проведенного лечения Алфлутопом® отмечена положительная динамика как клинических (уменьшение болей в суставах и проявлений вторичного синовита), так и лабораторных данных. Среди пациентов, получавших Алфлутоп®, при индивидуальной оценке эффективности у 60 % выявлено значительное улучшение, у 35 % — удовлетворительный результат и только у 5 % — незначительное улучшение. Отсутствие эффекта и явное ухудшение не были отмечены ни у одного пациента, что особенно показательно по сравнению с контрольной группой, где эффект отсутствовал в 40 % случаев, а в 30 % наблюдалось ухудшение.

Достоверно уменьшились по сравнению с контролем показатели коэффициента поглощения радиоактивного изотопа (⁹⁹Tc-фосфона) в коленных суставах на 25–70 %, тогда как в контрольной группе через 12 мес. наблюдения они увеличились на 20 %.

У пациентов, получавших Алфлутоп®, значительно замедлялись темпы сужения суставных щелей коленных суставов, что указывало на торможение хрящевой деструкции. Это наблюдение давало достаточные основания для отнесения Алфлутопа® к группе хондропротекторных препаратов.

С учетом доказанного антигиалуронидазного эффекта Алфлутопа® особый интерес представляло исследование уровня гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости у обследованных больных ОА. До лечения почти у всех пациентов ее уровень был сниженным. После лечения Алфлутопом было отмечено повышение содержания гиалуроновой кислоты на 15 % при в/м введении, а в группе больных, получавших сначала в/с с последующим в/м введением, — на 70 %. В контрольной группе наблюдалось уменьшение содержания гиалуроновой кислоты на 8 %.

Таким образом, данное исследование продемонстрировало не только яркий положительный терапевтический эффект Алфлутопа® у больных ОА, но и подтвердило противовоспалительное и хондропротекторное действие препарата [1].

В 2001 году Г.В. Лукина, А.Я. Сагидин в Институте ревматологии РАМН (Москва) провели клиническое исследование эффективности и переносимости хондропротекторного препарата Алфлутоп® в лечении остеоартроза. В исследование были включены 34 пациента, Алфлутоп® применялся по двум схемам:

1. Внутримышечное введение по 1 мл в день в течение 3 недель.
2. Внутрисуставное введение по 2 мл 2 раза в неделю (с интервалом в 3–4 дня) в течение 3 недель (на курс 5–6 внутрисуставных инъекций).

Большинству больных после завершения внутрисуставных инъекций проводилось трехнедельное внутримышечное введение Алфлутопа. После проведенного лечения достоверное клиническое улучшение было достигнуто у 90 % больных как при внутримышечном, так и при внутрисуставном введении препарата. Первые признаки улучшения (прежде всего уменьшение боли при движении) отмечались обычно в середине курса лечения. Внутрисуставное введение Алфлутопа® по сравнению с внутримышечным оказалось более эффективным, в частности припухлость суставов и боли при ходьбе по лестнице уменьшались более выраженно. После достижения клинического улучшения вследствие внутрисуставного введения препарата его последующее внутримышечное назначение не вызвало дальнейшего нарастания лечебного эффекта. В связи с этим авторы пришли к выводу, что курс внутрисуставного лечения ОА Алфлутопом® целесообразно продлевать более 3 недель. Переносимость Алфлутопа® была хорошей. В процессе его назначения ни у одного больного не было отклонений от нормы в показателях гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови, уровня сахара, билирубина, креатинина и трансаминаз [2].

В 2004 году Г.В. Лукина с соавт. провела расширенное исследование эффективности и переносимости препарата Алфлутоп® у больных с ОА в течение 12 мес. За этот

период 45 больных получили 2 курса Алфлутопа® с 4-месячным перерывом. Использовались 3 схемы применения Алфлутопа®:

1. Внутримышечное (в/м) введение по 1 мл в день в течение 3 недель.

2. Внутрисуставное (в/с) введение в полость коленного сустава по 2 мл 2 раза в неделю (с интервалом в 3–4 дня) в течение 3 недель (на курс 6 в/с инъекций). После завершения в/с инъекций проводилось в/м введение Алфлутопа® в течение 20 дней.

3. В/с введение по 2 мл 2 раза в неделю в течение 3 недель (на курс 6 в/с инъекций) с параллельным в/м введением Алфлутопа® (кроме дней в/с введений), всего 20 инъекций.

Первая схема лечения Алфлутопом® применялась у больных с преимущественно узелковой формой ОА и/или коксартрозом, вторая и третья схемы — у пациентов с гонартрозом. Критерии оценки: клинические и ультразвуковые показатели, индекс WOMAC.

Положительный лечебный эффект Алфлутопа®, по оценке врача (значительное улучшение и улучшение), после первого курса наблюдался при в/м и в/с введениях у 80 % пациентов, при комбинированном введении — у 86 %. После окончания второго курса лечения при в/м введении положительный эффект отмечен у 78 % больных, при комбинированном последовательном — у 86 %, а при комбинированном параллельном — у 92 %. Клиническое улучшение, достигнутое уже после первого курса терапии у большинства пациентов, расценивалось как проявление относительно быстрого противовоспалительного действия препарата. Особенно важными оказались результаты влияния Алфлутопа® на толщину суставного гиалинового хряща и синовиальной оболочки при ОА, регистрируемые при динамическом УЗИ суставов. Эти показатели достоверно улучшились только при сочетанном в/с и в/м применении Алфлутопа® (как последовательном, так и одновременном). Тем самым сочетанное использование препарата объективно подтвердило и хондропротекторное, и противовоспалительное действие Алфлутопа® у больных ОА, достоверно уменьшилась выраженность болевого синдрома во всех группах больных и в покое, и при движении, а также по индексу WOMAC, достоверно ($p < 0,05$) увеличилась толщина гиалинового хряща в медиальных и латеральных отделах коленного сустава [3].

В работе «Многолетний опыт применения Алфлутопа® в клинической практике» (авторы Г.В. Лукина, Я.А. Сигидин, Л.Н. Денисов, Москва) представлены клинические исследования препарата Алфлутоп®, проведенные в Институте ревматологии РАМН, которые показали его высокую эффективность и хорошую переносимость при всех схемах назначения, а также подтвердили хондропротекторное и противовоспалительное действие препарата [2–4].

К аналогичным выводам пришла также М.С. Светлова (2003). Алфлутоп® эффективен при ОА коленных и тазобедренных суставов. Автор обнаружила, что Алфлутоп®, по данным артросонографии, замедляет

темпы деструкции суставного хряща, причем отдаленные результаты лечения значительно улучшаются при проведении повторных курсов лечения препаратом. Частота их проведения может определяться стадией ОА. Алфлутоп® более эффективен при гонартрозе, чем при коксартрозе, что связано с возможностью использования при гонартрозе комбинированной схемы введения препарата. Алфлутоп® эффективен при I и II рентгенологических стадиях ОА, более стойкий эффект, в течение 6 месяцев, наблюдается при I стадии, менее стойкий, в течение 3 месяцев, — при II стадии процесса, следовательно, повторные курсы целесообразны при I стадии через 6 месяцев, при II — через 3 месяца [5]. Итак, Алфлутоп® является активным антиартрозным препаратом, который не только положительно влияет на выраженность симптомов заболевания, но и, возможно, сдерживает прогрессирование патологического процесса (по рентгенологическим данным). Его применение, безусловно, целесообразно и эффективно в комплексном лечении ОА [6].

Положительное влияние Алфлутопа® на состояние суставного хряща впервые было объективно показано Н.И. Коршуновым, В.В. Марасаевым и их сотрудниками с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Для оценки действия Алфлутопа® они обследовали 49 больных с ОА, которые были разделены на 2 группы. Основная группа (25 пациентов) получала Алфлутоп® в/с (2 раза в неделю, 6 инъекций), затем ежедневное в/м введение препарата в течение 3 недель. В течение года было проведено два курса лечения. Контрольная группа (24 больных) лечилась только НПВП. При визуальной оценке МРТ независимым экспертом в группе больных, получавших Алфлутоп®, улучшение отмечалось у 10 (40 %) больных, ухудшение — у 3 (12 %), без изменения — у 12 (48 %). В контрольной группе улучшение было зарегистрировано только у 4 (17 %) больных, ухудшение — у 7 (29 %), без изменений — у 13 больных (54 %).

Через год после начала наблюдения только в основной группе обнаруживалось достоверное увеличение толщины суставного хряща на передней и задней поверхности бедренной головки; наблюдалась также тенденция к утолщению феморопателлярного хряща. В контрольной группе толщина хряща не изменялась или уменьшалась. Весьма интересно, что в процессе лечения Алфлутопом® увеличивалась также однородность и световая плотность прилегающей к суставу костной ткани. В контрольной группе подобных тенденций не отмечалось.

Авторы полагают, что в начале лечения Алфлутопом® происходит интенсификация тканевого кровообращения и именно это повышает показатель однородности костного мозга с последующим восстановлением его нормальной структуры. Они считают, что за счет этих изменений происходит наблюдаемое иногда усиление боли в суставе в начале терапии данным препаратом. Подобные высокие результаты не описывались ранее ни для одного из антиартрозных препаратов [7, 8].

Новым направлением в применении Алфлутопа® стало исследование О.С. Левина и соавт., в котором была доказана эффективность Алфлутопа® при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. В исследовании участвовали 83 пациента с установленным диагнозом корешковой или некорешковой люмбоишиалгии вследствие грыж поясничных и/или пояснично-крестцовых дисков, спондилоартропатии или спондилеза, подтвержденных рентгенологически (согласно критериям Н. Hall), с умеренным или выраженным болевым синдромом и имеющих хроническое или персистирующее течение заболевания с давностью текущего обострения не менее 1 месяца.

Больные, включенные в исследование, были рандомизированы на 4 группы:

1) группа А1 включила 32 пациента (17 мужчин и 15 женщин, средний возраст $42,4 \pm 5,0$ года), которым Алфлутоп® вводился внутримышечно;

2) группа Б1 — 14 пациентов (8 мужчин и 6 женщин, средний возраст $42,9 \pm 4,4$ года), которым в/м вводилось плацебо;

3) группа А2 — 23 пациента (12 мужчин и 11 женщин, средний возраст $43,5 \pm 4,8$ года), которым Алфлутоп® вводился паравертебрально 2 раза в неделю в 4 точки (п/в);

4) группа Б2 — 14 пациентов (7 мужчин и 7 женщин, средний возраст $42,1 \pm 4,9$ года), которым п/в вводилось плацебо.

Оценка состояния больных производилась до начала лечения, через 1 неделю после окончания курса лечения и через 3 мес. после отмены препарата. Результаты применения Алфлутопа® по сравнению с плацебо оказались достоверно более высокими. По оценке врача, хороший или умеренный эффект после курса лечения отмечен в 61 % случаев при в/м введении и в 69 % случаев — при паравертебральном. При назначении плацебо аналогичные показатели оказались достоверно ниже и составили соответственно 40 % ($p < 0,01$) и 49 % ($p < 0,01$). Лечебный эффект Алфлутопа® проявлялся уже в течение первых 2 недель после начала лечения и нарастал в течение первых 3 мес. после его окончания.

Результаты исследования указали на стойкое уменьшение болевого синдрома, увеличение подвижности позвоночника и расширение функциональных возможностей пациентов. Сравнение двух способов введения Алфлутопа® показало, что при паравертебральном введении лечебный эффект проявлялся несколько быстрее, но через 3 месяца эти различия исчезали. Побочные эффекты при применении Алфлутопа® (болезненность в месте инъекции, головная боль, головокружение, общее недомогание) возникали не чаще, чем при введении плацебо, что свидетельствует о высокой безопасности препарата [9].

На основании этого исследования можно рекомендовать применение Алфлутопа® для комплексного лечения больных с корешковыми и некорешковыми болевыми синдромами на фоне остеохондроза позвоночника и патологии фасеточных суставов по следующей схеме:

при обострении — паравертебрально по 0,25 мл (суммарно 1 мл) в 4 точки на уровне двух смежных позвонков в пределах позвоночного двигательного сегмента дважды в неделю 3–5 раз с последующим переходом на внутримышечное введение по 1 мл в течение 10–20 дней. Если паравертебральное введение невозможно по техническим причинам или противопоказано, то препарат вводится внутримышечно по 1 мл в течение 20 дней; при частичной или полной ремиссии с целью предупреждения обострений повторные курсы желателно проводить 2–3 раза в год.

В 2005 году В.Н. Ходырев, Л.Г. Голикова в работе «Клиническая эффективность Алфлутопа® при остеохондрозе позвоночника» опубликовали результаты клинической эффективности Алфлутопа® при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника (ОХПОП) у 32 больных с синдромом хронической боли в спине в открытом контролируемом 12-месячном исследовании. Основная группа получила в течение 12 мес. 2 курса в/м инъекций Алфлутопа® по 1 мл ежедневно (30 мл на курс); при необходимости назначались также НПВП. В контрольной группе лечение проводилось только НПВП [10].

Боль в спине в покое и при наклоне туловища вперед у пациентов I группы достоверно ($p < 0,05$) снижалась после каждого курса Алфлутопа®. Полное исчезновение боли после 1-го курса лечения Алфлутопом® отметили 7,1 %, а после 2-го — 35,7 % больных основной группы, что не наблюдалось среди лиц контрольной группы. Установлено также достоверное ступенчатое ($p < 0,001$) снижение величины теста Томайера в I группе больных: через 3 мес. после завершения лечения Алфлутопом® она уменьшилась в 3,6 раза по сравнению с исходной. За период лечения у этих пациентов отмечено 2–2,5-кратное увеличение объема статической и динамической нагрузки на позвоночник (по индексу хронической нетрудоспособности Ваделя).

Полученные результаты свидетельствуют о синхронности снижения интенсивности болевого синдрома и увеличения двигательной активности пациентов с ОХПОП при применении Алфлутопа®. Эффективность лечения Алфлутопом® возрастает при проведении повторного курса. Это подтверждают результаты обследования больных обеих групп, полученные через 3 месяца после II курса лечения Алфлутопом®.

В течение 12 месяцев наблюдения претерпел существенное изменение режим приема НПВП. Так, в основной группе после I курса лечения Алфлутопом® 14,2 % больных полностью отказались от приема этих препаратов, а после II курса — 42,9 %, остальные пациенты перешли на эпизодический (от нескольких дней до единичных случаев) прием. В контрольной группе режим приема НПВП тоже изменился: 5,6 % больных отказались от приема этих препаратов, 38,9 % перешли на эпизодический прием, а 55,6 % больных сохранили постоянный режим приема (ежедневно 25–50 мг в пересчете на диклофенак). Изменение режима приема НПВП в контрольной группе на более щадящий, по-видимому, было связано с естественным течением ОХПОП.

Таким образом, по результатам проведенного исследования, Алфлутоп® является весьма эффективным средством лечения ОХПОП с хронической люмбагией. Препарат обладает противовоспалительным и обезболивающим эффектом с длительным периодом действия, позволяет снизить частоту приема НПВП, хорошо переносится больными, сочетается с препаратами, назначаемыми для поддерживающей терапии сопутствующих заболеваний [10].

В 2005 году М.А. Якушин, А.В. Герасимов, В.Н. Багин опубликовали статью «Использование препарата Алфлутоп® в лечении рефлекторных проявлений остеохондроза», в которой были отражены результаты исследования эффективности препарата Алфлутоп® у больных с рефлекторными синдромами при остеохондрозе.

Больные распределялись на 3 группы: I группу составили пациенты с плечелопаточным периартрозом — 3; синдромом нижней косой мышцы головы — 1; синдромом лестничной мышцы — 1; синдромом грушевидной мышцы — 2; диабетической полинейропатией — 3. Эти пациенты получали 1 мл Алфлутопа® в/м 20 дней. II группу составили больные с плечелопаточным периартрозом — 4; синдромом нижней косой мышцы головы — 2; синдромом лестничной мышцы — 2; синдромом грушевидной мышцы — 2, которым препарат вводился внутримышечно в проекционные болевые точки по 1–2 мл 1–4 раза в неделю. Группу сравнения (III группа) составили 20 пациентов, получавших нестероидные противовоспалительные средства и витамины группы В. Оценка состояния больных производилась по специальным шкалам до начала лечения, в конце каждой недели, а также через 1 неделю — 1 месяц после отмены препарата.

Характер болевого синдрома и его динамика определялись с помощью шкалы описательных определений (1 балл — отсутствие боли; 2 балла — незначительные боли, возникающие только при движении; 3 балла — умеренные постоянные боли; 4 балла — постоянные боли, значительно усиливающиеся при движении; 5 баллов — интенсивные боли покоя), его выраженность — с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) (10 баллов — боль максимальной интенсивности, 0 баллов — полное отсутствие боли). Все пациенты заполняли соответствующие анкеты, ежедневно фиксируя динамику болевых ощущений. В процессе исследования производился количественный учет триггерных зон. Мышечный тонус проверяли пальпаторно (в покое и при изометрическом напряжении), с помощью пассивных движений, а также методом поверхностной (глобальной) электромиографии. Объем движений в пораженном двигательном сегменте соотносился с 5-балльной шкалой (1 балл — гипермобильность; 0 баллов — адекватный; 1 балл — умеренно ограничен; 2 балла — значительно ограничен; 3 балла — контрактура).

Для оценки эффективности препарата использовалась шкала общего клинического впечатления.

Проведенное исследование выявило эффективность препарата Алфлутоп® в лечении рефлекторных синдромов остеохондроза. Положительная динамика зафиксиро-

вана в каждом из 17 наблюдений. Антиноцицептивное и вторичное миорелаксирующее действие проявилось более рельефно при местном использовании препарата: положительный эффект наступал значительно быстрее (в 1–2-е сутки) и был более выраженным. Эффект от введения Алфлутопа® в ягодичную область появлялся на 1–2 суток позже, был ниже на 0,7 балла (по шкале общего клинического впечатления), однако являлся сопоставимым с эффектом от применения нестероидных противовоспалительных средств, которые на протяжении многих десятилетий считаются препаратами выбора при вертеброгенной патологии. Хорошая переносимость препарата Алфлутоп® наряду с его достаточно высокой эффективностью открывают перспективу широкого применения препарата в вертеброневрологии [11].

С целью уточнения механизмов обезболивающего эффекта препарата Алфлутоп® в лечении пациентов с хроническими болями в нижней части спины в 2010 году А.Б. Данилов, Т.Р. Жаркова, Л.Т. Ахметджанова провели исследование, в котором приняли участие 30 пациентов (в возрасте от 25 до 70 лет) с хроническим болевым синдромом в нижней части спины длительностью не менее 3 мес., не обусловленным специфическими причинами (онкология, инфекция и др.), на фоне подтвержденных дегенеративно-дистрофических изменений в позвоночнике по данным рентгенографии, компьютерной томографии (КТ) и МРТ, с интенсивностью боли не менее 4 баллов по ВАШ. У 13,3 % больных была диагностирована протрузия межпозвоночного диска без компрессии корешка, у 23,3 % — фасеточная артропатия, у 16,6 % — патология подвздошно-крестцового сочленения, у 10 % — радикулопатия вследствие грыжи диска. Болевой синдром на уровне шеи и плечевого пояса имели 12 пациентов, на уровне поясницы — 18 пациентов. В контрольную группу вошли 15 практически здоровых участников исследования (8 мужчин и 7 женщин), средний возраст которых составил $44,37 \pm 10,30$ года.

Всем пациентам проводилась монотерапия препаратом Алфлутоп® по 1 мл в/м ежедневно в течение 20 дней. До проведения терапии пациенты получали НПВП (83,3 %), миорелаксанты (60 %), физиотерапевтическое лечение (53,3 %). За 3 дня до начала исследования в соответствии с протоколом предшествующая фармакотерапия боли прекращалась. Во время лечения не использовались физиотерапия, массаж и мануальная терапия. Критерии оценки: шкала ВАШ, опросник DN4, опросник Бека, тест Спилбергера в модификации Ханина, опросник «Качество жизни» (SF 36), шкала нарушения деятельности Роланда — Морриса (до и после лечения), а также методика ноцицептивного флексорного рефлекса (НФР).

Курс лечения препаратом Алфлутоп® продолжительностью 3 нед. (по 1 внутримышечной инъекции ежедневно) привел к достоверному снижению интенсивности болевого синдрома и улучшению двигательных функций в исследуемой группе пациентов с хронической болью в спине. Данные исследования НФР указывают на роль периферической ноцицептивной афферентации (периферической сенситизации) в механизмах поддержания

хронической боли. Авторы считают, что обезболивающий эффект препарата связан с редукцией периферических ноцицептивных механизмов за счет противовоспалительных свойств препарата Алфлутоп®, и предлагают его как эффективное и безопасное средство для лечения хронической боли в спине как в качестве монотерапии, так и в комплексном лечении [12].

Препарат Алфлутоп® помимо хондропротекторного обладает и обезболивающим действием; это его свойство особенно актуально при лечении вертеброгенных болевых синдромов у больных с сопутствующей хронической соматической патологией, при которой применение нестероидных противовоспалительных препаратов не показано. Это такие заболевания, как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивные гастриты, хронические обструктивные заболевания легких, бронхиальная астма, сердечно-сосудистая недостаточность тяжелой степени, коагулопатии, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, склонность к тромбозам (при применении селективных НПВП). Кроме того, часть НПВП (индометацин, пироксикам, фенпрофен, фенилбутазон) обладают хондротоксичным действием [13, 14].

В исследовании по изучению эффективности Алфлутопа® в лечении болевых синдромов остеохондроза позвоночника у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких и бронхиальной астмой участвовало 48 больных (29 женщин, 19 мужчин): 6 человек с цервикалгией, 7 — с цервикобрахиалгией, 5 — с торакалгией, 18 — с люмбалгией, 12 — с люмбоишиалгией. Распределение больных по наличию патологии легких было следующим: 32 — с хроническим обструктивным бронхитом, 16 — с бронхиальной астмой (в стадии обострения). Длительность соматического заболевания составила от 2 до 15 лет. Критерии оценки: шкала ВАШ (максимальный болевой синдром оценивался в 7–10 баллов). Всем больным был назначен Алфлутоп® 1% 1 мл внутримышечно 1 раз в день в течение 20 дней. Наряду с применением Алфлутопа® больным в комплексной терапии болевого синдрома были назначены физиотерапевтические процедуры: магнитотерапия, амплипульстерапия, фонофорез с гидрокортизоновой мазью на соответствующий сегмент позвоночника.

На фоне применения Алфлутопа® на 7–9-й день терапии наблюдалось уменьшение болевого синдрома, что оценивалось как боль средней степени выраженности в 4–6 баллов по ВАШ, на 13–15-й день терапии боль оценивалась как мягкая — 1–3 балла, на 17–19-й день терапии у 45 больных регистрировалось отсутствие болевого синдрома ($p < 0,001$). Кроме того, отмечалось смягчение других симптомов — увеличение объема движений в соответствующем сегменте позвоночника, уменьшение скованности позвоночника, снижение мышечного тонуса паравертебральных мышц и мышц спины.

Данное исследование показало, что препарат Алфлутоп® необходимо применять не только в составе комплексной метаболической терапии остеохондроза позвоночника, но и для купирования болевого рефлекторного синдрома, особенно у пациентов с сопутствующей

соматической патологией, наличие которой ограничивает применение нестероидных противовоспалительных препаратов [15].

Дорсалгии — междисциплинарная проблема, так как они могут наблюдаться при неврологических, ортопедических, ревматологических, соматических и др. заболеваниях. По происхождению выделяют вертеброгенную (спондилогенную) дорсалгию, связанную с патологией позвоночника, и невертеброгенную, которая вызвана растяжением связок и мышц, соматическими заболеваниями, психогенными факторами и др. [16].

Комплексная терапия спондилогенной дорсалгии (СД) должна быть направлена непосредственно на дегенеративно-дистрофические процессы в позвоночнике, лежащие в основе развития спондилеза, спондилоартроза и остеохондроза [17].

Важным направлением в лечении СД является комплексность применения методов лечения с использованием массажа, ультразвука, рефлексотерапии, мануальной терапии, в частности постизометрической релаксации, фонофоретического введения лекарственных препаратов, в том числе НПВП, а также применение хондропротекторов, в частности Алфлутопа® [18].

В 2014 году В.В. Ковальчук провел исследование, целью которого было повышение эффективности и безопасности традиционной терапии пациентов с дорсалгиями, а задачами — изучение влияния хондропротекторов на купирование болевого синдрома и улучшение функционального состояния данной категории больных и проведение сравнительного анализа их эффективности [19].

В исследовании участвовали 600 пациентов (312 женщин, 288 мужчин) с верифицированным диагнозом спондилогенного болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника с выраженным болевым синдромом. Критерии оценки: шкала ВАШ, модифицированная шкала Уаддела, Хаскиссона и многомерный вербально-цветовой тест боли (МВЦТБ), включающий вербальные и невербальные символы (цвет). Использование данного теста позволяет проводить дифференциальную диагностику психогенного болевого синдрома, который нередко встречается среди рассматриваемой категории пациентов и может несколько исказить объективные результаты оценки выраженности болевого синдрома.

Все пациенты были разделены на 4 группы по 150 человек в зависимости от применения (по 2 мл в/м) следующих хондропротекторов: Алфлутопа® (1-я группа), глюкозамина сульфата (2-я группа), остеохондрина (3-я группа), хондроитина (4-я группа). Группы были стандартизированы по клиническим, демографическим показателям, а также сопутствующей патологии и терапии с реализацией принципа matched-controlled.

Одновременно с хондропротекторами проводилась терапия НПВП, которые применялись в течение 7 дней в/м в следующих дозировках: диклофенак — по 3 мл (75 мг); мелоксикам — по 1,5 мл (15 мг); нимесулид — по 100 мг 2 раза в сутки ежедневно. Состояние пациентов оценивалось до лечения и через 3 дня после его окончания, т.е. через 13 дней.

Согласно результатам проведенного исследования, наиболее эффективным из исследуемых хондропротекторов оказался Алфлутоп®, который в значительной степени повысил эффективность терапии пациентов с дорсалгиями, вызывая достоверное уменьшение или полное купирование болевого синдрома у данной категории больных ($p < 0,01$; $p < 0,001$).

Отсутствие или минимальная выраженность болевого синдрома по ВАШ отмечались у 88,6 % пациентов из группы Алфлутопа® и только у 59,7, 55,7 и 48,3 % пациентов из трех групп сравнения, получавших соответственно остеохондрин, хондроитин и глюкозамина сульфат.

При оценке эффективности терапии по МВЦТБ купирование болевого синдрома или очень слабая боль на фоне терапии отмечались в 82,1 % случаев в группе Алфлутопа® и в 54,3, 53,1 и 45,7 % в группах остеохондрина, хондроитина и глюкозамина сульфата соответственно.

По результатам исследования Алфлутоп® отчетливо купирует корешковый синдром, демонстрируя статистически значимую разницу в эффективности редукции боли по сравнению с хондроитином ($p < 0,01$), остеохондрином ($p < 0,001$), глюкозамина сульфатом ($p < 0,0001$).

Так, в группе Алфлутопа® симптомы натяжения корешков купировались у 81,6 % пациентов, легкая степень выраженности симптомов натяжения наблюдалась у 18,4 % больных, умеренно и резко выраженная степень не отмечалась. В группе хондроитина аналогичные показатели составили 56,8 и 43,2 %, умеренная и резко выраженная степень натяжения корешков также не отмечалась. Среди пациентов группы остеохондрина и глюкозамина сульфата симптом Лассега купировался у 48,6 и 40,4 % пациентов соответственно, а легкая степень выраженности симптомов наблюдалась соответственно у 46,1 и 48,7 % пациентов; умеренная степень выраженности — у 5,3 % при отсутствии резко выраженной степени в группе остеохондрина и в 8,4 и 2,5 % случаев соответственно — среди пациентов, получавших глюкозамина сульфат.

Применение хондропротекторов, и прежде всего Алфлутопа®, способствовало улучшению функционального состояния пациентов. Наблюдалось достоверные различия в восстановлении двигательных функций в группе Алфлутопа®, особенно в плане сгибания и разгибания туловища в поясничном отделе, боковых наклонов туловища и подъема нижних конечностей, по сравнению с группами остеохондрина, хондроитина и глюкозамина сульфата ($p < 0,01$; $p < 0,001$).

Результаты исследования показали, что включение хондропротекторов в терапию дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника является оправданным и целесообразным, препарат Алфлутоп® обладает высокой анальгезирующей активностью при лечении дорсалгий, его применение вносит значительный вклад в восстановление двигательных функций пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, уменьшает риск хронизации болевого синдрома. Включение в схему лечения Алфлутопа® позволяет добиваться более быстрого и выраженного купиро-

вания корешкового синдрома по сравнению с другими традиционными хондропротекторами.

Проведенное исследование доказывает целесообразность применения Алфлутопа® в терапии пациентов с дорсалгиями, что позволяет его рекомендовать для применения в широкой клинической практике.

И.В. Титаренко с соавт. в статье «Применение Алфлутопа® в лечении хронической боли в спине» проводят сравнение в/м и паравертебрального введения препарата Алфлутоп® у больных с хронической болью в спине. При паравертебральном введении Алфлутопа® лечебный эффект наступает быстрее, а резистентность к препарату наблюдается реже [20].

В 2013 году Н.С. Кайшибаев с соавт. опубликовали результаты применения препарата Алфлутоп® методом трансдермального электрофореза в смежные паравертебральные зоны у пациентов с нейромышечным болевым синдромом при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника. В исследовании участвовали 60 пациентов (2 группы по 30 человек — основная и контрольная).

Результаты исследования показали, что метод трансдермального электрофореза препарата Алфлутоп® в смежные паравертебральные зоны в дозировке 1,0 мл 1 раз в сутки в течение 10 дней может потенцировать обезболивающий эффект НПВП и способствовать скорейшему регрессу болевого синдрома. Эти результаты подтверждают данные других исследователей, согласно которым регресс боли в спине на фоне комбинации препарата Алфлутоп® и НПВП происходит быстрее, чем на фоне монотерапии НПВП [12, 21]. Особенностью данного исследования явилось то, что введение препарата Алфлутоп® методом трансдермального электрофореза в смежные паравертебральные зоны эффективно воздействует на невропатический компонент боли при вертеброгенной патологии. Применение комбинации НПВП и препарата Алфлутоп® методом трансдермального электрофореза в смежные паравертебральные зоны способствует более полному проявлению терапевтического потенциала препаратов: приводит к регрессу клинико-неврологических симптомов и синдромов, снижению интенсивности болевого синдрома и обеспечивает возможность успешного проведения реабилитационных мероприятий с целью расширения двигательной активности, которые, в свою очередь, значительно улучшают качество жизни пациентов [22].

Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптоматического и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп® у больных остеоартрозом коленных суставов, проведенное Л.И. Алексеевой с соавт. в 2013 году, показало, что Алфлутоп® уменьшает боль и скованность в суставах, улучшает их функциональное состояние; число ответивших на терапию Алфлутопом® достоверно выше по сравнению с плацебо; препарат снижает суточную потребность в НПВП, улучшает качество жизни больных, замедляет рентгенологическое прогрессирование ОА коленных суставов: сужение суставной щели медиального отдела коленного сустава и рост остеофитов. Алфлутоп® уменьшает деградацию матрикса суставного хряща [23].

Важные результаты получены L. Olariu et al. (2015) в исследованиях *in vitro* на клеточной линии хондроцитов человеческой кости, CHON-001, представляющей специфические свойства субхондральной суставной ткани и обеспечивающей хорошую межэкспериментальную воспроизводимость. Было показано, что Алфлутоп® на 16 % снижает внеклеточное высвобождение IL-6 в культуре хондроцитов. Кроме того, на 35 % снижалось высвобождение IL-8, который является хемокином, устанавливающим хемотаксический поток к суставной поверхности и усиливающим воспалительный процесс за счет присоединения лимфоцитов и нейтрофилов. Представленные факты позволяют дополнить данные многочисленных клинических исследований, документировавших хороший противовоспалительный эффект Алфлутопа®, представлениями об активном вмешательстве этого препарата в цитокиновые механизмы воспаления при остеоартрозе. L. Olariu et al. (2015) выявили также, что под влиянием Алфлутопа® происходит снижение высвобождения VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) на существенную величину — 56 % [24, 25]. При интерполяции данного наблюдения на клиническую практику можно ожидать, что снижение неоангиогенеза при дегенеративно-дистрофическом процессе и уменьшение аутокринной стимуляции хондроцитов за счет меньшего высвобождения VEGF должно оказывать существенное положительное влияние. Приведенные факты указывают на возможные механизмы патогенетической терапии Алфлутопом® при остеоартрозе.

В 2016 году Laura Olariu et al. в статье «Хондровосстанавливающее действие препарата Алфлутоп®, подтвержденное на культуре хондроцитов *in vitro*» представила результаты влияния препарата Алфлутоп® на клеточную пролиферацию и модуляцию внеклеточного высвобождения TGFβ — ключевого белка в гомеостазе внеклеточного матрикса.

Влияние препарата Алфлутоп® на клеточную регенерацию хряща было изучено на клеточной линии CHON-001 (хондроциты костного хряща человека), представляющей собой стандартизированную *in vitro* модель для функциональных исследований клеток, а также на первичных клетках, изолированных из хряща кролика. Основными изучаемыми механизмами были: пролиферативный статус (секвенирование клеточного цикла и пролиферация), являющийся показательным для динамической клеточной регенерации и экстрацеллюлярного высвобождения TGFβ — ключевого белка в гомеостазе внеклеточного матрикса. Полученные результаты подтверждают действие препарата Алфлутоп® на жизненный цикл хондроцитов, заключающееся в стимуляции клеточной пролиферации и модуляции внеклеточного высвобождения TGFβ [26].

Накопленный за два с лишним десятка лет клинический опыт использования Алфлутопа® многогранен и включает большое количество исследований, выполненных как ревматологами — в первую очередь у больных с гонартрозом и показывающих хороший эффект использования Алфлутопа® в плане уменьшения боли и увеличения функциональных возможностей колен-

ного сустава, так и неврологами при лечении дорсалгий, нейромышечных болевых синдромов при остеохондрозе позвоночника, хронических болевых синдромов и др.

Результаты проведенных исследований могут помочь врачам в выработке правильного клинического подхода к лечению дегенеративно-дистрофических процессов костно-хрящевой ткани с применением препарата Алфлутоп®, достоверно обладающего хондропротекторным и противовоспалительным эффектом, быстрым анальгезирующим действием, регенераторной активностью, регулирующего обмен веществ в хрящевой ткани, что позволяет расширить функциональные возможности пациентов и значительно улучшить качество жизни. Поэтому препарат Алфлутоп® может широко применяться в практике терапевтов, неврологов, ревматологов, травматологов, ортопедов.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Список литературы

1. Гронпа Л.Г., Мынзату И., Карасав М. и др. Эффективность алфлутопа у больных деформирующим артрозом // *Клиническая ревматология*. — 1995. — № 3. — С. 20-22.
2. Лукина Г.В., Сагидин А.Я. Хондропротекторный препарат Алфлутоп в лечении остеоартроза // *Научно-практическая ревматология*. — 2001. — № 2. — С. 51-53.
3. Лукина Г.В., Сагидин А.Я., Чичасова Н.В. и соавт. Алфлутоп в терапии остеоартроза // *Научно-практическая ревматология*. — 2004. — № 3. — С. 52-54.
4. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Опыт применения препарата алфлутоп в лечении остеоартроза // *Клиническая ревматология*. — 1996. — № 4. — С. 40-43.
5. Светлова М.С. Применение препаратов алфлутоп и глюкозамина гидрохлорид в лечении больных остеоартрозом: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Ярославль, 2003. — 25 с.
6. Светлова М.С. Рентгенологическое прогрессирование остеоартрита коленных суставов на фоне длительного лечения алфлутопом (5-летнее наблюдение) // *Медицинский совет. Неврология*. — 2017. — С. 108-112.
7. Коршунов Н.И., Баранова Э.Я., Парусова Н.И. и др. Алфлутоп в лечении больных остеоартрозом // *Российская ревматология*. — 1998. — № 2. — С. 26-31.
8. Коршунов Н.И., Марасаев В.В., Баранова Э.Я. и др. Роль воспаления и оценка хондропротекторного действия Алфлутопа у больных остеоартрозом по данным магнитно-резонансной томографии коленного сустава // *РМЖ*. — 2003. — 11, 2. — С. 13-20.
9. Левин О.С., Олюнин Д.Ю., Голубева Л.В. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования // *Научно-практическая ревматология*. — 2004. — № 4. — С. 80-84.
10. Ходырев В.Н., Голикова Л.Г. Клиническая эффективность алфлутопа при остеоартрозе позвоночника (12-месячное исследование) // *Научно-практич. ревматол.* — 2005. — № 2. — С. 33-36.
11. Якушин М.Я., Герасимов А.В., Багин В.Н. Использование препарата алфлутоп в лечении рефлекторных проявлений остеохондроза // *Современные технологии диагностики и лечения в неврологии*. — 2005. — С. 147-150.

12. Данилов А.Б., Жаркова Т.Р., Ахметджанова Л.Т. Анальгетические свойства препарата Алфлутоп в лечении хронической боли в спине // *Consilium medicum*. — 2010. — № 2. — С. 56-59.
13. Штрыголь С.Ю. Фармакологические свойства и проблемы безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов — селективных и специфических ингибиторов циклооксигеназы-2 // *Провизор. Безопасность лекарств*. — 2005. — Выпуск 2.
14. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска // *Терапевтический архив*. — 2008. — № 5. — С. 62-64.
15. Мироненко Т.В., Борисенко В.В. Применение алфлутопа при вертеброгенных болевых синдромах у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких и бронхиальной астмой // *Международный неврологический журнал*. — 2011. — № 1 (39). — С. 71-73.
16. *Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы / Под ред. В.П. Штока, О.С. Левина*. — М.: МИА, 2006. — 520 с.
17. Воробьева О.В. Боли в спине. Причины, диагностика, лечение // *Русский медицинский журнал*. — 2003. — Т. 11, № 1. — С. 94-98.
18. Иванова М.Ф., Евтушенко С.К. Дорсалгия, обусловленная дегенеративно-дистрофической патологией позвоночника // *Международный неврологический журнал*. — 2009. — № 3 (25). — С. 124-129.
19. Ковальчук В.В. Применение препарата Алфлутоп как возможность повышения эффективности традиционной терапии больных, страдающих болями в спине // *РМЖ*. — 2014. — № 10. — С. 777.
20. Титаренко И.В., Барышева Ю.П., Николаев В.В., Зырянцева Т.Н. Применение алфлутопа в лечении хронической боли в спине // *Тюменский медицинский журнал*. — 2014. — Том 16, № 2. — С. 56-57.
21. Зборовский А.Б., Мозговая Е.Э. Алфлутоп: опыт многолетнего клинического применения // *Фарматека*. — 2006. — № 19. — С. 1-5.
22. Кайшибаев Н.С. с соавт. Трансдермальный электрофорез препарата Алфлутоп в смежные паравerteбральные зоны у пациентов с нейромышечным болевым синдромом при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника // *Вестник АГИУВ, спецвыпуск*. — 2013. — С. 108-112.
23. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптоматического и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов // *Научно-практическая ревматология*. — 2014. — № 52 (2). — С. 174-177.
24. Olariu L., Dumitriu V., Buse E. et al. Противовоспалительный эффект *in vitro* препарата Алфлутоп путем ингибирования противовоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и VEGF // *Academy of Romanian Scientists. Annals Series on Biological Sciences*. — 2015. — 4 (2). — 7-18.
25. Баранцевич Е.Р. Рациональная терапия дорсалгий // *Manage pain*. — 2017. — № 2. — С. 49-53.
26. Laura Olariu, Pyatigorskaya Natalya, Brindusa Dumitriu et al. Хондровосстанавливающее действие препарата Алфлутоп®, подтвержденное на культуре хондроцитов *in vitro* // *Romanian Biotechnological Letters*. — 2016. — Vol. 22, № 6.

Получено 15.08.2017 ■

Хасенова Г.П.

НПЦ «Институт неврології імені Смагула Кайшібаєва», м. Алмати, Казахстан

Алфлутоп® у практиці лікаря (огляд літератури)

Резюме. 20-річний клінічний досвід використання препарату Алфлутоп® багатогранний і включає велику кількість досліджень, виконаних ревматологами серед хворих із гонартрозом, коксартрозом для зменшення болю і збільшення функціональних можливостей суглобів, неврологами при лікуванні дорсалгій, нейромиязових больових синдромів при остеохондрозі хребта, хронічних больових синдромів та ін. Результати проведених досліджень можуть допомогти лікарям у виробленні правильного клінічного підходу до лікування дегенеративно-дистрофічних процесів у кістково-хрящовій

тканині з застосуванням препарату Алфлутоп®, що має вірогідний хондропротекторний і протизапальний ефект, швидку анальгетичну дію, регенераторну активність і регулює обмін речовин у хрящовій тканині, що дозволяє розширити функціональні можливості пацієнтів і значно поліпшити якість життя. Тому препарат Алфлутоп® може широко застосовуватися в практиці терапевтів, неврологів, ревматологів, травматологів, ортопедів.

Ключові слова: клінічне дослідження; Алфлутоп®; остеоартроз; коксартроз; больовий синдром

G.P. Khassenova

Scientific Practical Center "Institute of Neurology named after Smagul Kaishibayev", Almaty, Kazakhstan

Alflutop® in medical practice (literature review)

Abstract. 20-years clinical experience with Alflutop® use is multifaceted and includes a large number of studies carried out by rheumatologists in patients with knee osteoarthritis, coxarthrosis to reduce pain and to increase the functionality of the joints, by neurologists in the treatment of dorsalgia, neuromuscular pain syndromes in osteochondrosis, chronic pain syndromes, etc. The studies may help physicians develop a correct clinical approach to the treatment of degenerative processes in the osteochondral tissue by using Alflutop®

which has significant chondroprotective and anti-inflammatory effect, rapid analgesic effect, regenerative activity, regulates metabolism in cartilaginous tissue that allows to expand the functionality of patients and to improve significantly their quality of life. Therefore, Alflutop® may be administered widely in practice by physicians, neurologists, rheumatologists, orthopedists, traumatologists.

Keywords: clinical research; Alflutop®; osteoarthritis; coxarthrosis; pain syndrome