

Алфлутоп – в современной симптом-модифицирующей терапии остеоартрита

В.Н. Дроздов, Е.В. Ших, С.Ю. Сереброва, А.Г. Абросимов, А.К. Стародубцев

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра клинической фармакологии и преподавтики внутренних болезней лечебного факультета, Москва, Россия

Аннотация

Одной из серьезных проблем лечения остеоартрита (ОА) является развитие нежелательных явлений при назначении медикаментозной терапии, и первое место по частоте и тяжести нежелательных лекарственных реакций принадлежит нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП). В статье представлены подходы к лечению ОА с использованием комплексного препарата Алфлутоп, который имеет состав, аналогичный матриксу гиалинового хряща. Препарат обладает противовоспалительным и обезболивающим действием, нормализует функцию пораженных суставов, улучшает качество жизни пациентов, а также обладает структурно-модифицирующим эффектом. Такая терапия является безопасной, хорошо переносится пациентами и снижает ежедневную потребность в НПВП и может быть использована в стартовой комплексной терапии ОА.

Ключевые слова: остеоартрит, терапия, потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах, комплексная терапия.

Для цитирования: Дроздов В.Н., Ших Е.В., Сереброва С.Ю. и др. Алфлутоп – в современной симптом-модифицирующей терапии остеоартрита. Терапевтический архив. 2019; 91 (5): 134–140. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000169

Alflutop – in modern symptom-modifying osteoarthritis therapy

V.N. Drozdov, E.V. Shikh, S.Y. Serebrova, A.G. Abrosimov, A.K. Starodubtsev

Clinical pharmacology and internal medicine propaedeutics of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Department of general medicine, Moscow, Russia

One of the serious problems during the treatment of osteoarthritis (OA) is the developing of adverse drug events during therapy. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the first drugs with the high incidence and severity of adverse events. This article describes OA treatment strategies approaches for OA are presented using the complex drug Alflutop, which has a composition similar to the human hyaline cartilage. The drug has anti-inflammatory and analgesic effects, normalizes the function of the affected joints, improves the quality of patients' life, also has a structure-modifying effect. Such therapy is safe, well tolerable for patients, and can be used used as a starting complex OA treatment.

Keywords: osteoarthritis, therapy, daily consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, complex therapy.

For citation: Drozdov V.N., Shikh E.V., Serebrova S.Y., et al. Alflutop – in modern symptom-modifying osteoarthritis therapy. Therapeutic Archive. 2019; 91 (5): 134–140. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000169

АГ – артериальная гипертензия
 БК – биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы
 ВАШ – визуальная аналоговая шкала
 ГЗ – глюкозамин
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 ИЛ – интерлейкин
 ИМТ – индекс массы тела
 ИПП – ингибиторы протонной помпы
 КЖ – качество жизни
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
 НР – нежелательные реакции
 ОА – остеоартрит
 ОСЗ – общее состояние здоровья

ПЛ – плацебо
 ФНО- α – фактор некроза опухоли- α
 ХС – хондроитин сульфат
 ЧСХ – человеческие суставные хондроциты
 ADAMTS-4 – протеиназа агреканна (агреканназа)
 COX-2 – циклооксигеназа-2
 iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота
 ITT – Intend to Treat
 mPGES-1 – микросомальная синтаза простагландина Е
 NF-kB – ядерный фактор каппа-В
 PP – Per Protocol
 TGF- β – трансформирующий ростовой фактор бета
 VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

В настоящее время терапия остеоартрита (ОА) – это комплекс немедикаментозных, медикаментозных и хирургических методов лечения, направленных на уменьшение болевого синдрома, функциональных нарушений, замедление прогрессирования заболевания и, в итоге, улучшение качества жизни и предотвращения инвалидности.

Медикаментозная терапия представлена в основном двумя группами препаратов: нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), купирующими болевой синдром и воспаление, и симптом-модифицирующими препаратами замедленного действия (SYSADOA – symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis), которые уменьшают боль и улучшают функцию суставов, а также способны замедлять

прогрессирование ОА при длительном применении, в основном за счет влияния на метаболизм хряща. Для препаратов этой группы характерно появление клинически значимых изменений при длительном применении (от 8 до 12 нед).

К препаратам из группы SYSADOA относят гликозаминогликаны: глюкозамин (ГЗ) и хондроитин сульфат (ХС). Эффективность этих препаратов объясняют многофакторным влиянием на патогенез ОА. В экспериментальных исследованиях показано, что ГЗ включается в гликозаминогликаны хряща и стимулирует синтез физиологических протеогликанов [1–3]. Однако этот факт не может полностью объяснить терапевтические эффекты ГЗ, так как концентрации ГЗ, стимулирующие синтез гликозаминогли-

канов *in vitro*, значительно выше концентраций, которые могут быть достигнуты в биологических жидкостях при пероральном приеме [4, 5]. Увеличение продукции внеклеточной матрицы хряща может быть скорее объяснено вызванной ГЗ-индуцированной положительной регуляцией трансформирующего ростового фактора-бета (TGF- β) [6]. Терапевтический эффект препаратов ГЗ также связывают с влиянием на провоспалительные механизмы активации ОА. Показано, что ГЗ снижает эффекты интерлейкина (ИЛ)-1, ингибирует цитокин-обусловленный внутриклеточный сигнал, связанный с подавлением активации ядерного фактора каппа-В (NF- κ B) [7]. ГЗ сульфат ингибирует ИЛ-1 индуцированную активацию и ядерную транслокацию активных компонентов NF- κ B у больных ОА [8]. Показано, что концентрации ГЗ, достигаемые при пероральном приеме ГЗ сульфата в дозе 1500 мг, способны влиять на экспрессию ИЛ-1 в плазме крови и синовиальной жидкости [9]. Минимальные эффективные концентрации ГЗ для подавления факторов воспаления: активность индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), циклооксигеназы-2 (COX-2), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), ИЛ-6, ИЛ-1 составляют от 1 μ M до 10 μ M [10].

Аналогичное влияние на патофизиологию ОА оказывает и хондроитин. В экспериментальных моделях ОА продемонстрировано положительное влияние на апоптоз хондроцитов [11–14]. Кроме того, ХС *in vitro* увеличивает синтез протеогликанов, уменьшает активность матричных металлопротеиназ и других тканевых протеаз: катепсина В, эластазы [15–23]. ХС также показал *in vitro* свои противовоспалительные эффекты. Добавление ХС к культуре синовиоцитов стимулирует синтез гиалуронатов и уменьшает воспаление в тканях [24–26]. Подавляется ИЛ-1 индуцированная активность iNOS и COX-2, экспрессия гена микросомальной синтазы простагландина Е (mPGES-1) [11, 15, 18, 27, 28]. Кроме того, описано положительное влияние ХС на субхондральную кость, что также положительно влияет на течение ОА [29].

Клиническая эффективность препаратов, содержащих ГЗ и ХС, доказана в ряде рандомизированных исследований, но поскольку результаты проведенных исследований не всегда давали однозначный результат, рекомендации профессиональных сообществ по лечению ОА не всегда включают препараты данной группы в перечень терапии. Европейская антиревматическая лига (EULAR) и Международное общество по изучению ОА (OARSI; 2010) рекомендовали применение ГЗ и ХС, в то время как Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE) и Американская коллегия ревмато-

логов не относят к обязательным рекомендациям назначение хондропротекторов [30–34]. В 2014 г. OARSI также не пришел к общему консенсусу экспертов и понизил класс рекомендаций к назначению ГЗ и ХС [35].

Одной из причин низкой эффективности препаратов ХС и ГЗ, возможно, являются индивидуальные особенности фармакокинетики этих препаратов, что обусловлено различной биодоступностью при пероральном приеме. Биодоступность ХС при пероральном приеме составляет 15%, биодоступность ГЗ сульфата составляет 9,4%, а ГЗ хлорида – 6,1% [36]. С учетом индивидуальных особенностей фармакокинетики концентрации препаратов в крови подвержены колебаниям. При приеме 1500 мг ГЗ сульфата 12 добровольцами, его содержание колебалось от 0,23 до 0,68 мкмоль в плазме и от 0,06 до 0,37 мкмоль в синовиальной жидкости [37]. В другом исследовании максимальная концентрация ГЗ сульфата после приема 1500 мг препарата через 90–180 мин колебалась от 1,9 до 11,5 мкмоль/л, причем у 1 из 18 добровольцев, участвующих в исследовании, в крови не обнаружено концентрации препарата достаточной для детекции [38]. Для ХС также характерна высокая индивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров. Так, коэффициент вариации максимальной концентрации препарата составляет 42,3%, а для AUC₀₋₂₄ (Area Under the Curve/площадь под кривой) – 44,4% [39].

Решением проблемы эффективности гликозаминогликанов, возможно, станет их парентеральное введение. Одним из препаратов этой группы, который в настоящее время можно вводить внутримышечно и внутрисуставно, является Алфлутоп.

Алфлутоп представляет собой оригинальный биоактивный концентрат из мелких морских рыб четырех видов. В его состав входят сульфатированные гликозаминогликаны, аналогичные матриксу гиалинового хряща: хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, низкомолекулярные полипептиды (≤ 50 кДа), аминокислоты и микроэлементы (Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn), имеющие большое значение для обменных процессов и метаболизма соединительной ткани в целом. Алфлутоп оказывает комплексное воздействие на основные патогенетические механизмы развития и прогрессирования ОА. По результатам исследования по влиянию Алфлутопа на хрящ в экспериментальных моделях ОА установлено [40]:

- Алфлутоп уменьшает/останавливает разрушение хряща, ингибируя экспрессию протеаз, ответственных за каскад деградациии ядерного белка агрекана, улучшая клеточный ответ в катаболических процессах за счет увеличения синтеза агрекана и гиалуронана, ингибируя в то же время действие гиалуронидазы и агреканызы.
- Алфлутоп помогает восстановить структурную целостность хряща, стимулируя пролиферацию хондроцитов и синтез компонентов внеклеточного матрикса.
- Алфлутоп восстанавливает обновление клеток и поддерживает ядерный белок, стимулируя синтез ДНК в хондроцитах и умеренную стимуляцию TGF- β – молекулы, ответственной за динамику источника/восстановления баланса между синтезом и деградацией матрикса.

Сведения об авторах:

Ших Евгения Валерьевна – д.м.н., проф., зав. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Сереброва Светлана Юрьевна – д.м.н., проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Абросимов Анатолий Георгиевич – к.м.н., доцент каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Стародубцев Алексей Константинович – д.м.н., проф., проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Контактная информация:

Дроздов Владимир Николаевич – д.м.н., проф., проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); e-mail: vndrozdzov@yandex.ru

- Действие препарата Алфлутоп многогранно: он уменьшает процесс воспаления и окислительный стресс, обладает антиоксидантным эффектом, который проявляется в удалении свободных радикалов и индуцировании активации ферментов, участвующих в окислительных каскадах.

Кроме того, Алфлутоп показал выраженное влияние на ключевые пути патогенеза воспаления при ОА. Алфлутоп ингибировал высвобождение ИЛ-6 и ИЛ-8, ИЛ-1 β и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), важных провоспалительных и ангиогенных факторов [41]. Так, в недавнем исследовании клеточной и молекулярной активности биоактивного концентрата мелкой морской рыбы в экспериментальной модели первичных клеток хряща человека предполагали, что тяжесть и форма воспаления, очевидно, меняется по мере прогрессирования заболевания, при этом разные цитокины присутствуют на ранних и поздних стадиях болезни [8, 9]. ИЛ-6 также играет большую провоспалительную роль в ОА. Показано, что наряду с этим хемотаксические цитокины, такие как ИЛ-8, влияют на воспаление при ОА путем усиления миграции иммунных клеток в окружающие сустав ткани. Они также стимулируют синтез ИЛ-6 и истощение протеогликана [10, 11]. Участок начала считывания генов ИЛ-8 и ИЛ-6 содержит сайты связывания для факторов транскрипции NF- κ B [11, 18, 19]. Фактор транскрипции NF- κ B связывает промотор ИЛ-6 и также обеспечивает его активацию как медиатор [11, 20, 21]. Определение задействованных генов и регуляторных путей по мере прогрессирования повреждения хряща при ОА может дать новые пути лечения, чтобы отсрочить или восстановить повреждение [15–17, 22]. В частности, научный замысел настоящего исследования заключался в мониторинге жизненного цикла матрикса под действием биоактивного концентрата мелкой морской рыбы (БК) путем анализа экспрессии генов на основной компонент внеклеточного матрикса – агрекан и его протеиназу – агреканазу (ADAMTS-4), а также их фенотипическую экспрессию на культуру первичных хондроцитов человека (Primary human chondrocytes) (ЧСХ). Кроме того, проведена оценка уровней воспалительных цитокинов: был проведен скрининг (фенотипический) под действием БК с определением исходных уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и после генной экспрессии ядерного фактора NF- κ B и цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 с их воздействием на культуру первичных клеток ЧСХ.

В исследовании использовали БК, который получали с помощью оригинального запатентованного метода экстрагирования из мелкой морской рыбы. БК – это биоактивный концентрат с жестким контролем стадии экстрагирования и физико-химических характеристик в соответствии с европейским фармацевтическим законодательством. БК является активным фармацевтическим ингредиентом в растворе для инъекций Алфлутоп®. Линия первичных клеток ЧСХ (C-12710) закупалась у компании PromoCell (Германия).

Экспериментальная модель *in vitro* из двух групп клеток: клеток, обработанных БК (концентрации в питательной среде составляли 0,2%, 0,1%, 0,02%) и человеческим цитокином ИЛ-1 β и 10 нг/мл (Peprotech, 200-01B) в течение 48 ч в культуре, и контроля из не подвергавшихся обработке БК клеток, которые обрабатывали только ИЛ-1 β 10 нг/мл; и второй группы клеток, обработанных только БК без обработки цитокином ИЛ-1 β , и также контроля из не подвергавшихся обработке клеток. Цитокин ИЛ-1 β использовался в качестве воспалительного стимула из-за его стимулирующих влияний, направленных на выработку провоспалительных цитокинов и стимулирование протеиназ на клеточном уровне.

Уровни растворимых провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 в образцах питательной среды культуры клеток определяли с помощью наборов на определение человеческих ИЛ-6 Flex Set BD CBA (558276), ИЛ-8 Flex Set BD CBA (558277) и человеческого растворимого белкового матричного буферного набора BD CBA (558265) от компании BD Biosciences (США). После набора образцов на проточном цитометре использовался программный пакет FACSArray™ для генерирования результатов в графической форме и в виде таблиц. Образцы анализировали в трех повторях из каждого биологического эксперимента в трех разных биологических экспериментах. Человеческий агрекан из образцов питательной среды культуры клеток анализировался с помощью набора для иммуноферментного анализа на человеческий агрекан (ab213754, Abcam) согласно рекомендациям изготовителя. Плотность полученного цвета пропорциональна количеству человеческого агрекана.

Анализ полимеразной цепной реакции экспрессии генов на основной структурный компонент внеклеточной матрицы ACAN (агрекан) показал, что БК вызывал его 4,75-кратное увеличение ($p < 0,001$) по сравнению с контрольными клетками для базальных условий клеток (без стимулирования) и 1,4-кратное увеличение ($p < 0,001$) по сравнению с контрольными клетками для воспалительных условий культуры клеток, вызванных обработкой в течение 48 ч костно-суставным деструктивным цитокином ИЛ-1 β (10 нг/мл). В первичных ЧСХ БК понижал ($p < 0,001$) скорость транскрипции генов, кодирующих цитокины ИЛ-6 и ИЛ-8. Результаты показали выдающуюся понижающую регуляцию гена ИЛ-8 БК в клетках под агрессивным действием ИЛ-1 β , являющимся промотором костно-суставного воспаления.

Биоактивный концентрат обладает значимым комбинированным эффектом, в котором пониженный синтез протеогликанов сочетается с пониженным распадом. Промоторами распада являются агреканазы. В ходе распада происходит восстановление агрекана во внеклеточных жидкостях. БК увеличивал синтез агрекана даже в базальных условиях (т.е. без обработки цитокинами: 1,77 нг/мл по сравнению с 1,01 нг/мл в контроле, $p < 0,0001$), подготавливает функциональный статус хондроцитов и создает «запас прочности» для последующих повреждающих воспалительных влияний, которые могут возникнуть.

Анализ внеклеточных растворимых провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8, секретированных первичными хондроцитами, методом проточной цитометрии показал, что БК значительно понижают (6699,83 пг/мл ИЛ-8 по сравнению с 12110,46 пг/мл в контроле, $p < 0,0001$; 4225,81 пг/мл ИЛ-6 по сравнению с 5591,29 пг/мл в контроле) уровень воспалительных маркеров, особенно в клетках, стимулированных ИЛ-1 β .

БК значительно подавлял внеклеточное высвобождение ИЛ-6 и ИЛ-8 – основных модуляторов воспаления в активной фазе и промоторов сигнальных каскадов и был почти аналогичен дексаметазону – сильному противовоспалительному лекарственному средству, использованному в качестве положительного контроля [52].

В исследовании *in vitro* влияния биоактивного концентрата мелкой морской рыбы на механизмы апоптоза и пролиферации, усиленные условиями воспаления, в экспериментах оценивались и сравнивались эффекты экстракта БК, ХС и витамина С в двух вариациях условий особой (воспалительной) стимуляции, характерных для остеоартритной патологии: с применением системного стимула ФНО- α из расчета 15 нг/мл, который является основным возбудителем провоспалительных каскадов, и с применением ИЛ-1 β из расчета 10 нг/мл в качестве промо-

тора разрушения хряща путем активации протеолитических ферментов. Редукцию внеклеточной матрицы после специфического стимулирования ИЛ-1 β проверяли путем количественного определения гиалуроновой кислоты из супернатанта клеток, обработанных биоактивным концентратом из мелкой морской рыбы и витамином С. Результаты показали снижение уровня внеклеточной гиалуроновой кислоты в стимулированных хондроцитах, за которым следовало значительное восстановление этой молекулы в клетках, обработанных БК и витамином С. Хондроциты выступают основным элементом поддержания, организации и состава хрящевой матрицы, однако они составляют небольшой процент (всего 1–5% от общего объема хряща) и отличаются медленной скоростью деления. Их стимуляция чрезвычайно важна для восстановления хряща, и этот процесс является целью фармакологического воздействия. Небольшие изменения, повышающие пролиферацию клеток, следует рассматривать по отношению к общему гомеостазу клетки. Даже при том, что влияние ИЛ-1 β является обязательным для начала процесса апоптоза и ферментативного разложения внеклеточной матрицы, хондроциты развивали защитные механизмы, чтобы ускорить деление клеток (скорость митоза повышается). В случае стимулирования ФНО- α , который, воздействуя на разные пути, усиливает воспаление, хондроциты также становятся апоптозными, однако, стоит заметить, что 48 ч обработки недостаточно, чтобы нарушить последовательность клеточного цикла. Процесс апоптоза существенным образом модулируется биоактивными соединениями (витамином С, ХС) через 48 ч в обоих провоспалительных условиях. Через 72 ч после обработки *in vitro* присутствует больше апоптозных хондроцитов, и скорость деления клеток снижается. Соединение значительно стимулирует пролиферацию в обоих провоспалительных состояниях; в корреляции со снижением апоптоза (поздний апоптоз в условиях стимулирования ИЛ-1 β и ранний апоптоз в клетках, стимулированных ФНО- α) это указывает на защитное действие БК, предохраняющее хрящевую ткань от разрушения при ОА в ответ на воспалительные влияния. Другие соединения (ХС и витамин С) не меняли значительным образом ни статус пролиферации, ни статус апоптоза через 72 ч. Таким образом, мы можем сделать вывод, что благодаря влиянию на несколько регуляторных путей, биоактивный концентрат мелкой морской рыбы эффективно защищает хондроциты человека от повреждения, вызванного костно-суставным воспалением [53].

Экспериментальные исследования успешно подтверждены результатами практического применения Алфлутопа при ОА. Алфлутоп успешно применяется клиницистами с 1996 г. и на смену отдельным сообщениям о его эффективности приходят рандомизированные исследования, подтверждающие симптом-модифицирующее действие Алфлутопа. В РФ для объективной оценки симптом-модифицирующего действия Алфлутопа проведено многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных ОА коленных суставов. В исследование продолжительностью 2 года были включены 90 больных обоего пола (9 мужчин и 81 женщина) с ОА коленного сустава II–III стадии по Kellgren–Lawrence. В исследовании принимали участие три центра: ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», ГБОУ ВО ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Больные удовлетворяли диагностическим критериям ОА Американской коллегии ревматологов (ACR). Интенсивность боли при ходьбе соответствовала 40 мм и более по визуальной аналоговой

шкале (ВАШ); больные регулярно принимали НПВП в течение 30 дней за последние 3 мес до исследования. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были наличие остеоэрозия суставных поверхностей, острая язва желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних 3 мес, внутрисуставное введение любых препаратов в течение предшествующих 6 нед, терапия медленно действующими препаратами для ОА (прием менее чем за 3 мес до начала исследования), операции на целевом суставе в анамнезе, наличие иных ревматических заболеваний, сопутствующие тяжелые заболевания: неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), нестабильная стенокардия, сердечно-сосудистая недостаточность, сахарный диабет 1-го типа, тяжелые заболевания печени и почек.

Путем рандомизации пациентов разделили на две группы. Группа 1 ($n=45$) получала внутримышечно инъекции Алфлутопа по 1 мл курсами по 20 дней с 6-месячным интервалом в течение 2 лет (всего 4 курса за 2 года), группа 2 ($n=45$ ч) – инъекции ПЛ (плацебо – изотонический раствор натрия хлорида) по той же схеме. Во время проведения исследования больные обеих групп получали ибупрофен в дозе 600–1200 мг/сут (по потребности).

Эффективность лечения оценивали по общепринятым на сегодняшний день критериям оценки препаратов для лечения ОА: по индексу OMERACT–OMERACT, динамике трех подразделов индекса WOMAC, EQ-5D, боли и общего состояния здоровья (ОСЗ) по ВАШ, времени ходьбы на расстояние 15 м, оценке эффективности терапии врачом и пациентом. Для оценки структурно-модифицирующего действия Алфлутопа в начале и в конце исследования выполняли рентгенографию и магнитно-резонансную томографию коленных суставов, определяли уровень биохимических маркеров (СТХ-II и СОМР) перед началом лечения, через 3 мес терапии и в конце исследования. Нежелательные реакции (НР) регистрировались во время каждого визита. Статистический анализ проведен с использованием пакета данных Statistica 10.0.

По клиническим и демографическим показателям группы больных до начала терапии были сопоставимы. Стадия II гонартроза определялась у 71 (78,9%) пациента; III стадия – у 19 (21,1%). Целевым суставом оказался правый коленный у 51 (56,7%) больного, левый – у 39 (43,3%). Средняя продолжительность заболевания составила $9,1 \pm 5,8$ года (от 8,5 до 11). Индекс массы тела (ИМТ) ≤ 25 отмечен у 23 (19,2%) больных. Среднее значение ИМТ – $29,6 \pm 4,8$ (от 18,6 до 43,2). Закончили исследование 79 больных, составивших популяцию PP (Per Protocol). Трое больных выбыли из-за НР, остальные – по причинам немедицинского характера. Значимых различий между группами по сопутствующим заболеваниям не обнаружено. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто отмечалась АГ – у 63 (57,8%) больных. В группе, получавшей Алфлутоп, частота встречаемости АГ составила 55,5% (25 из 45), в группе, получавшей ПЛ, – 60% (27 из 45). До начала исследования больные принимали различные НПВП. Период «отмывки» составлял 3 дня для короткоживущих НПВП и 7 дней – для пролонгированных.

К концу исследования на фоне приема Алфлутопа отмечено достоверно большее снижение боли по WOMAC, чем в группе ПЛ, причем анализ проводился и в популяции ITT (Intend to Treat), и PP. В анализе ITT показано достоверное различие между группами по шкале «Боль» WOMAC к моменту завершения терапии ($p=0,0003$). При дополнительном анализе по популяции PP уменьшение боли наблюдалось в обеих группах, но в группе Алфлутопа снижение оказалось более выраженным. Различия в абсолютной величине снижения интенсивности боли по WOMAC между

группами оказались достоверными. Полученные достоверные данные двух анализов служат доказательством несомненного симптом-модифицирующего действия Алфлутопа. Для шкалы «Скованность» WOMAC удалось обнаружить различия между динамикой показателя в группах ($p < 0,001$) при учете поправки Huynh–Feldt на гомогенность. Достоверное снижение показателя в группе Алфлутопа наблюдалось к третьему визиту; в группе ПЛ, несмотря на близкую к достоверной тенденцию, значимого снижения не удалось обнаружить. Выявлены различия и по шкале «Функциональная недостаточность» WOMAC. Для группы Алфлутопа достоверное снижение наблюдалось ко второму визиту ($p = 0,0013$, Бонферрони).

По суммарному индексу WOMAC в конце исследования обе группы больных тоже различались ($p = 0,030$) при учете поправки Huynh–Feldt на гомогенность, но в группе Алфлутопа достоверное снижение суммарного индекса WOMAC наблюдалось уже со второго визита, в то время как в группе ПЛ достоверное снижение отмечено лишь к четвертому визиту.

Оценка качества жизни (КЖ) по опроснику EQ-5D показала, что в группе Алфлутопа достоверное улучшение по EQ-5D наблюдалось к шестому визиту ($p = 0,0045$, Бонферрони). В группе ПЛ достоверного улучшения КЖ не обнаружено.

При анализе шкалы «ОСЗ» различия между группами были достоверны ($p = 0,030$). В группе Алфлутопа наблюдалось достоверное улучшение ОСЗ к четвертому визиту ($p = 0,0091$, Бонферрони). В группе ПЛ достоверного изменения не определялось. Время прохождения 15 м достоверно уменьшилось в обеих группах, но различий между группами не отмечено.

Анализ популяции ИТТ в отношении ответа на терапию по критерию OARSI показал, что в группе, получавшей Алфлутоп, ответили на терапию 33 (73%) больных, в группе ПЛ – 18 (40%). Различия составили 33% и оказались достоверны при учете результата теста χ^2 ($p = 0,001$) и двустороннего точного теста Фишера ($p = 0,002$).

К концу исследования на фоне лечения Алфлутопом уменьшили суточную дозу НПВП 79% больных, а 21% – полностью отменили их прием. В группе ПЛ снижение суточной потребности в НПВП наблюдалось только у 23% больных. Переносимость Алфлутопа не отличалась от таковой группы ПЛ; в группе, получавшей Алфлутоп, НР наблюдались только у двух больных, в группе ПЛ – у одной пациентки.

На основании данного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования можно сделать выводы о доказанном симптом-модифицирующем эффекте Алфлутопа у больных ОА коленных суставов. Анализ популяции ИТТ в отношении ответа на терапию по критерию OARSI показал, что в группе, получавшей Алфлутоп, ответили на терапию 33 (73%) больных, в группе ПЛ – 18 (40%). Различия составили 33% и оказались достоверными при учете результата теста χ^2 ($p = 0,001$) и двустороннего точного теста Фишера ($p = 0,002$) [42].

Одной из серьезных проблем лечения ОА является развитие нежелательных явлений при назначении медикаментозной терапии, и первое место по частоте и тяжести нежелательных лекарственных реакций принадлежит НПВП. Их применение сопряжено с развитием нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени и сердечно-сосудистой системы [43–50]. Развитие гастропатий на фоне применения НПВП затрудняет лечение больных ОА. Появление у больного ОА язвы желудка, двенадцатиперстной кишки или эрозий слизистой оболочки ЖКТ требует отмены НПВП,

но активность болевого и воспалительного синдромов остается высокой, что препятствует отмене данных препаратов. Применение Алфлутопа за счет его симптом-модифицирующего действия позволяет снизить дозировку и длительность применения НПВП. По результатам одного из исследований отмечается достоверное снижение в суточной потребности НПВП при одновременном назначении Алфлутопа. У больных ОА коленных суставов суммарная доза НПВП уменьшилась с $50,00 \pm 51,07$ до $27,08 \pm 44,18$ мг/сут после лечения ($p < 0,01$), $22,91 \pm 36,05$ мг/сут через 3 мес ($p < 0,001$), $25,00 \pm 41,70$ мг/сут через 6 мес ($p < 0,05$), $28,75 \pm 28,78$ мг/сут через 12 мес наблюдения ($p < 0,05$). Полностью отказаться от приема НПВП после лечения смогли 45,8% больных, а через 3 мес – 66,6% [50].

Учитывая комплексный механизм влияния препарата Алфлутоп на процессы воспаления, изучено его влияние на течение НПВП-гастропатии и защитные механизмы слизистой оболочки желудка, содержащего простагландинов E_2 и F_{2a} в слизистой оболочке желудка [51]. Снижение уровня простагландинов в слизистой оболочке желудка в результате блокирования циклооксигеназы НПВП является основным механизмом формирования НПВП-гастропатии. Поэтому определен уровень простагландинов в слизистой оболочке желудка у больных до назначения НПВП и Алфлутопа и на 10–14-й день терапии. Результаты исследования показали, что на фоне применения НПВП при развитии НПВП-гастропатии уровень простагландинов достоверно снижался: простагландин E_2 – с $13440 \pm 121,5$ до $846 \pm 83,2$, простагландин F_{2a} – с $956 \pm 94,3$ до $665 \pm 76,5$. После отмены НПВП и продолжения терапии внутримышечным введением Алфлутопа отмечалось восстановление уровня простагландинов, который оказался даже выше, чем был до лечения. Так, уровень простагландин E_2 вырос до $1451 \pm 91,4$, а простагландин F_{2a} – до $1081 \pm 81,3$. При этом симптом-модифицирующего действия Алфлутопа было достаточно для эффективной терапии ОА. Сроки заживления эрозий и язв двенадцатиперстной кишки и желудка при применении Алфлутопа одновременно с ингибиторами протонной помпы (ИПП) были достоверно короче: $10,6 \pm 0,9$ и $12,1 \pm 1,6$ дня соответственно против срока заживления язв при стандартной терапии ИПП ($10,6 \pm 0,9$ и $15,4 \pm 1,8$ дня), также достоверно сократился срок заживления эрозий до $7,8 \pm 1,1$ дня по сравнению с традиционным лечением ИПП – $8,2 \pm 1,1$ дня.

Заключение

Результаты проведенных исследований выявили, что Алфлутоп является безопасным и эффективным препаратом для лечения ОА; может служить препаратом выбора у больных ОА с развившейся НПВП-гастропатией, которым необходимо продолжать анальгетическую и противовоспалительную терапию. Препарат уменьшает сроки эпителизации язвенных и эрозивных дефектов, возникших при приеме НПВП при стандартной противовоспалительной терапии. Одним из положительных механизмов действия препарата Алфлутоп на слизистую оболочку может служить восстановление синтеза простагландинов, нарушенного приемом НПВП.

Таким образом, Алфлутоп зарекомендовал себя как препарат, влияющий на симптомы ОА и обладающий рядом системных положительных эффектов, которые позволяют повысить эффективность терапии ОА и купирование НР терапии. На сегодняшний день Алфлутоп включен в рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по ведению больных с ОА и коморбидностью.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Noyszewski EA, Wroblewski K, Dodge GR, Kudchodkar S, Beers J, Sarma AV, et al. Preferential incorporation of glucosamine into the galactosamine moieties of chondroitin sulfate in articular cartilage explants. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1089-95. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200105\)44:5<1089::AID-ANR189>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200105)44:5<1089::AID-ANR189>3.0.CO;2-9)
- Bassleer C, Rovati LC, Franchimont P. Glucosamine sulfate stimulates proteoglycan production in human chondrocytes in vitro. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998;6:427-34. <https://doi.org/10.1053/joca.1998.0146>
- Piperno M, Reboul P, Helio Le, Graverand MP, Peschard MJ, Anfeld M, Richard M, et al. Glucosamine sulfate modulates dysregulated activities of human osteoarthritic chondrocytes in vitro. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000;8:207-12. <https://doi.org/10.1053/joca.1999.0291>
- Dodge GR, Jimenez SA. Glucosamine sulfate modulates the levels of aggrecan and matrix metalloproteinase-3 synthesized by cultured human osteoarthritic articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003;11:424-32. [https://doi.org/10.1016/s1063-4584\(03\)00052-9](https://doi.org/10.1016/s1063-4584(03)00052-9)
- Mroz PJ, Silbert JE. Use of 3H-glucosamine and 35S-sulfate with cultured human chondrocytes to determine the effect of glucosamine concentration on formation of chondroitin sulfate. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3574-9. <https://doi.org/10.1002/art.20609>
- Biggee BA, Blinn CM, McAlindon TE, Nuite M, Silbert JE. Low levels of human serum glucosamine after ingestion of glucosamine sulfate relative to capability for peripheral effectiveness. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:222-6. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.036368>
- Varghese S, Theprungsirikul P, Sahani S, Hwang N, Yarema KJ, Eliseiff JH. Glucosamine modulates chondrocyte proliferation, matrix synthesis, and gene expression. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15:59-68. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2006.06.008>
- Gouze JN, Bordji K, Gulberti S, Terlain B, Netter P, Magdalou J, et al. Interleukin-1beta down-regulates the expression of glucuronosyltransferase I, a key enzyme priming glycosaminoglycan biosynthesis: influence of glucosamine on interleukin-1beta-mediated effects in rat chondrocytes. *Arthritis Rheum.* 2001;44:351-60. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200102\)44:2%3C351::aid-anr53%3E3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200102)44:2%3C351::aid-anr53%3E3.0.co;2-m)
- Chiusaroli R, Piepoli T, Zanelli T, Ballanti P, Lanza M, Rovati LC, et al. Experimental pharmacology of glucosamine sulfate. *Int J Rheumatol.* 2011; 939265 [Epub]. <https://doi.org/10.1155/2011/939265>
- Imagawa K, deAndrés MC, Hashimoto K, Pitt D, Itoi E, Goldring MB, et al. The epigenetic effect of glucosamine and a nuclear factor-kappa B (NF-kB) inhibitor on primary human chondrocytes – implications for osteoarthritis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;405:362-7. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.01.007>
- Maneiro E, Fernández Sueiro J, Lema D, de Toro F, Galdo F, Blanco F. Efecto del condroitín sulfato sobre la producción de óxido nítrico por los condrocitos humanos artrósicos. *Rev Esp Reumatol.* 2001;28:12-7. <https://doi.org/10.39 89/mc.1961.v11.i103.1883>
- Vergés J, Montell E, Martínez G, Heroux L, du Souich P. Chondroitin sulfate reduces nuclear translocation factor NF-kappaB and does not modify the activation state of activating protein-1 (AP-1) (Abstract). *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12:194. [https://doi.org/10.1016/s1063-4584\(08\)60572-5](https://doi.org/10.1016/s1063-4584(08)60572-5)
- Jomphe C, Gabriac M, Hale TM, Heroux L, Trudeau LE, Deblois D, et al. Chondroitin sulfate inhibits the nuclear translocation of nuclear factor-kappaB in interleukin-1beta-stimulated chondrocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;102:59-65. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2007.00158.x>
- Caraglia M, Beninati S, Giuberti G, D'Alessandro AM, Lentini A, Abbruzzese A, et al. Alternative therapy of earth elements increases the chondroprotective effects of chondroitin sulfate in mice. *Exp Mol Med.* 2005;37:476-81. <https://doi.org/10.1038/emmm.2005.58>
- Bassleer CT, Combal JP, Bougaret S, Malaise M. Effects of chondroitin sulfate and interleukin-1 beta on human articular chondrocytes cultivated in clusters. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998;6:196e204. <https://doi.org/10.1053/joca.1998.0112>
- Uebelhart D, Thonar EJ, Zhang J, Williams JM. Protective effect of exogenous chondroitin 4,6-sulfate in the acute degradation of articular cartilage in the rabbit. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998;6(Suppl A):6-13. [https://doi.org/10.1016/s1063-4584\(98\)80005-8](https://doi.org/10.1016/s1063-4584(98)80005-8)
- Wang L, Wang J, Almqvist KF, Veys EM, Verbruggen G. Influence of polysulphated polysaccharides and hydrocortisone on the extracellular matrix metabolism of human articular chondrocytes in vitro. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:669-76. [https://doi.org/10.1016/s1063-4584\(03\)00168-7](https://doi.org/10.1016/s1063-4584(03)00168-7)
- Orth MW, Peters TL, Hawkins JN. Inhibition of articular cartilage degradation by glucosamine HCl and chondroitin sulphate. *Equine Vet J Suppl.* 2010;34:224-9. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2002.tb05423.x>
- Chan PS, Caron JP, Orth MW. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate on regulation of gene expression of proteolytic enzymes and their inhibitors in interleukin-1-challenged bovine articular cartilage explants. *Am J Vet Res.* 2005;66:1870-6. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2005.66.1870>
- Chou MM, Vergnolle N, McDougall JJ, Wallace JL, Marty S, Teskey V, et al. Effects of chondroitin and glucosamine sulfate in a dietary bar formulation on inflammation, interleukin-1beta, matrix metalloproteinase-9, and cartilage damage in arthritis. *Exp Biol Med.* 2005;230:255-62. <https://doi.org/10.1177/153537020523000405>
- Monfort J, Nacher M, Montell E, Vila J, Verges J, Benito P. Chondroitin sulfate and hyaluronic acid (500e730 kDa) inhibit stromelysin-1 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *Drugs Exp Clin Res.* 2005;31:71-6. [https://doi.org/10.1016/s1699-258x\(05\)72734-0](https://doi.org/10.1016/s1699-258x(05)72734-0)
- Baici A, Bradamante P. Interaction between human leukocyte elastase and chondroitin sulfate. *Chem Biol Interact.* 1984;51:1-11. [https://doi.org/10.1016/0009-2797\(84\)90015-2](https://doi.org/10.1016/0009-2797(84)90015-2)
- Baici A, Lang A. Cathepsin B secretion by rabbit articular chondrocytes: modulation by cycloheximide and glycosaminoglycans. *Cell Tissue Res.* 1990;259:567-73. <https://doi.org/10.1007/bf01740785>
- Verbruggen G, Veys EM. Influence of sulphated glycosaminoglycans upon proteoglycan metabolism of the synovial lining cells. *Acta Rheumatol Belg.* 1977;1:75-92.
- Nishikawa H, Mori I, Umemoto J. Influences of sulfated glycosaminoglycans on biosynthesis of hyaluronic acid in rabbit knee synovial membrane. *Arch Biochem Biophys.* 1985;240:146-53. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(85\)90017-7](https://doi.org/10.1016/0003-9861(85)90017-7)
- Nishikawa H, Mori I, Umemoto J. Glycosaminoglycan polysulfate-induced stimulation of hyaluronic acid synthesis in rabbit knee synovial membrane: involvement of binding protein and calcium ion. *Arch Biochem Biophys.* 1988;266:201-9. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(88\)90251-2](https://doi.org/10.1016/0003-9861(88)90251-2)
- Chan PS, Caron JP, Rosa GJ, Orth MW. Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E(2) in articular cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005;13:387-94. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2005.01.003>
- Chan PS, Caron JP, Orth MW. Short-term gene expression changes in cartilage explants stimulated with interleukin beta plus glucosamine and chondroitin sulfate. *J Rheumatol.* 2006;33:1329-40.
- Tat SK, Pelletier JP, Vergés J, Montell E, Lajeunesse D, Fahmi H, et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the proresorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts. *Arthritis Res Ther.* 2007;9:R117. <https://doi.org/10.1186/ar2325>
- Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2005;64:669-81. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.028886>
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16:137-62. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.04.019>
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part I: Critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15:981-1000. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.04.019>
- Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18:476-99.
- Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hobo-ken).* 2012;64:465-74. <https://doi.org/10.1002/acr.21596>

35. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(3):363-88. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.01.003>
36. Meulyzer M, Vachon P, Beaudry F, Vinardell T, Richardy H, Beauchamp G, Laverty S. Comparison of pharmacokinetics of glucosamine and synovial fluid levels following administration of glucosamine sulphate or glucosamine hydrochloride. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2008;16:973-9. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.01.006>
37. Persiani S, Rotini R, Trisolino G, Rovati LC, Locatelli M, Paganini D, Antonioli D, Roda A. Synovial and plasma glucosamine concentrations in osteoarthritic patients following oral crystalline glucosamine sulphate at therapeutic dose. *OsteoArthritis and Cartilage*. 2007;15:764-72. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.01.019>
38. Biggee BA, Blinn CM, McAlindon TE, Nuite M, Silbert JE. Low levels of human serum glucosamine after ingestion of glucosamine sulphate relative to capability for peripheral effectiveness. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:222-6. doi: 10.1136/ard.2005.036368
39. Volpi N. Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers. *OsteoArthritis and Cartilage*. 2003;11:433-41. [https://doi.org/10.1016/s1063-4584\(03\)00051-7](https://doi.org/10.1016/s1063-4584(03)00051-7)
40. Laura Olariu, Brindusa Dumitriu, Diana Manuela Ene, Alexey Pavlov, Natalya Pyatigorskaya, Natalia Rosoiu. Alflutop Modulates "In Vitro" Relevant Mechanisms of Osteoarthritic Pathology. *Annals Series on Biological Sciences*. 2017 *Academy of Romanian Scientists*. 2017;6(1):82-99. ISSN 2285 – 4177
41. Laura Olariu, Brindusa Dumitriu, Emilia Buse, Natalia Rosoiu. The "In Vitro" Effect Of Alflutop Product On Some Extracellular Signaling Factors Involved In The Osteoarthritic Pathology Inflammation The "In Vitro" Effect Of Alflutop® Product On Some Extracellular Signaling Factors Involved In The Osteoarthritic Pathology Inflammation. *Academy of Romanian Scientists. Annals Series on Biological Sciences*. 2015;4(2):7-18. ISSN 2285 – 4177 Online Edition; Original Paper, Received for publication, September, 15, 2015. Accepted, December, 01, 2015
42. Алексеева Л.И., Шарাপова 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 [Alexseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA. Multicenter, blinded randomized placebo-controlled trial of symptom modifying effect of drug Alflutop in patients with osteoarthritis of knee joints. Message 1 – Estimation of symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya (Rheumatology Science and Practice)*. 2013;51(5):532-8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1545>
43. Hawkey CJ. Cyclooxygenase inhibition: between the devil and the deep blue sea. *GUT*. 2002;50(suppl.3):1125-30. https://doi.org/10.1136/gut.50.suppl_3.iii25
44. Taha AS, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1996;334:1435-9.
45. Agrawal NM, Van Kerckhove H, Erhardt LJ, Geis GS. *Dig Dis Sci*. 1995;40:1125-31. <https://doi.org/10.1007/bf02064210>
46. Labeling Guidance Diclofenac Sodium February 1995; www.fda.gov (accessed 8/3/01) Traversa G, et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*. 2003;327:18-22.
47. Trechot P, et al. Incidence of hepatitis induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). *Ann Rheum Dis*. 1996 Dec;55(12):936.
48. Boelsterli U. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. *Drug Saf*. 2002;25:633-48.
49. Kumar S. Drug linked to child deaths is still available in India. *BMJ*. 2003;326:70.
50. Светлова М.С., Игнатъев В.К. Применение алфлутопа в лечении больных остеоартрозом. *Клиническая медицина*. 2004;6:52-5 [Svetlova MS, Ignatyev VK. Administration of Alflutop in treatment of osteoarthritis patients. *Klinicheskaya Medicina (Clinical Medicine)*. 2004;6:52-5 (In Russ.)].
51. Дроздов В.Н., Коломеец Е.В. Применение Алфлутопа у больных остеоартрозом с гастропатией, развившейся на фоне лечения НПВП. *Фарматека*. 2005;20:125-8 [Drozdov VN, Kolomiets EV. Administration of Alflutop in patients with osteoarthritis and gastropathy developed on the top of administered NSAIDs. *Farmateka (Pharmateca)*. 2005;20:125-8 (In Russ.)].
52. Emilia Buse, Brandusa Dumitriu, Laura Olariu, Diana Ene, Mihai Bojinca, Toma Papacosea. Cellular and molecular activity of a standardized small sea fish extract in an experimental model of primary human cartilage cells. *Roman J of Rheumatol*. 2018;27(1):23-31.
53. Laura Olariu, Brindusa Dumitriu, Luiza Craciun, Emilia Buse, Natalia Rosoiu, Mihai Bojinca, Toma Papacosea. The In Vitro Influence of A Pharmaceutically Active Small Sea Fish Extract on Apoptosis and Proliferation Mechanisms Amplified by Inflammatory Conditions. Manuscript received: November 2017. *FARMACIA*. 2018;66(3).

Поступила 30.11.2018