

Лечение остеоартроза крупных и мелких суставов с использованием инъекционного хондропротектора комплексного действия

И. В. Меньшикова^{*, 1}, доктор медицинских наук, профессор

В. И. Сороцкая^{**}, доктор медицинских наук, профессор

* ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия

** ФГБОУ ВО ТулГУ, Тула, Россия

Резюме. В многоцентровом исследовании «КОЛИБРИ» оценивали эффективность и переносимость инъекционного средства замедленного действия для терапии остеоартроза крупных и мелких суставов. Исследуемую группу составили 49 больных (87,8% женщин, 12,2% мужчин, медиана возраста – 63,4 [52,3; 75,2] года, длительность болезни – 5,86 [3,07; 11,4] года, индекс массы тела – 30,06 [23,1; 41,4] кг/м²): 14,6% – с поражением мелких суставов кистей (1-я группа), 62,5% – с поражением крупных суставов, получавшие препарат внутримышечно (2-я группа), и 22,9% – с поражением крупных суставов, получавшие препарат внутрисуставно (в/с) и внутримышечно (в/м) (3-я группа). В течение года проведено 2 курса инъекций с интервалом 6 мес и последующим наблюдением в течение 3 мес. Результаты лечения оценивали в динамике по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) боли, индексам AUSCAN и WOMAC, удовлетворенности пациента и врача по 5-балльной шкале и потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП). После первого курса лечения отмечено статистически значимое уменьшение боли по шкале ВАШ на 45,4-57,7%, индекса AUSCAN – на 49,3%, индекса WOMAC во 2-й группе – на 44,9%, в 3-й группе – на 53,2%. Около 1/3 больных отказались от приема НПВП. К началу второго курса указанные показатели возросли, но не до исходного уровня. После второго курса терапии отмечено дальнейшее улучшение показателей боли по ВАШ – на 20,2-30,8%, индекса AUSCAN – на 28,4%, индекса WOMAC во 2-й группе – на 20,5%, в 3-й группе – на 22,9%. Через 3 месяца наблюдения отмечено уменьшение по сравнению с исходными показателями боли по ВАШ на 60,8-64,8%, индекса AUSCAN – на 34,3%, WOMAC во 2-й группе – на 51,3%, в 3-й группе – на 35,4%. Наиболее выражена была динамика скованности в суставах. 50% пациентов отказались от приема НПВП. Нежелательные реакции (дерматит в месте инъекции и синовит после внутрисуставного введения препарата) выявлены у 2 больных.

Ключевые слова: остеоартроз, мелкие суставы, крупные суставы, парентеральное введение, эффективность, безопасность, потребность в НПВП.

Для цитирования: Меньшикова И. В., Сороцкая В. И. Лечение остеоартроза крупных и мелких суставов с использованием инъекционного хондропротектора комплексного действия // Лечащий Врач. 2021; 4 (24): 66-71. DOI: 10.51793/OS.2021.14.17.012

Treatment of osteoarthritis of large and small joints using an injectable complex action chondroprotector

И. В. Меньшикова^{*, 1}, В. Н. Сороцкая^{**}

* FSAEU HE I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

** FSBEI HE State University of Tula, Tula, Russia

Abstract. The aim of the study was to assess the efficacy and tolerability of slow-acting injectable agent for the treatment of osteoarthritis in the treatment of osteoarthritis of large and small joints. The study group consisted of 49 patients (87,8% women, 12,2% men, whose median age – 63,4 [52,3; 75,2] years, the duration of the disease – 5,86 [3,07; 11,4] years, body mass index – 30,06 [23,1; 41,4] kg/m²): 14,6% – with damage to small joints of the hands (group 1), 62,5% with damage to large joints, who received the drug only intramuscularly (group 2) and 22,9% with lesions of large joints, who received the drug intra-articularly and intramuscularly (group 3). During the year, 2 courses of injections were carried out with an interval of 6 months. 3 months follow-up period was held. The results of treatment were assessed by the dynamics of the VAS of pain, AUSCAN and WOMAC indices, patient and doctor satisfaction on a 5-point scale, and the need for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). After 1 course of treatment, there was a statistically significant decrease in pain according to VAS in all groups by 45,4-57,7%, in the AUSCAN index – by 49,3%, in the WOMAC index in group 2 – by 44,9%, in group 3 – by 53,2%. About 1/3 of patients refused to take NSAIDs. By the beginning of the 2nd course, these indicators increased, but not to the initial level. After the 2nd course of therapy, further improvement was noted pain according to VAS – by 20,2-30,8%, AUSCAN index – by 28,4%, WOMAC index in group 2 – by 20,5%, in group 3 – by 22,9%. After 3 months of follow-up there was a decrease in comparison with the initial indicators: pain according to VAS – by 60,8-64,8%, AUSCAN index – by 34,3%, WOMAC in group 2 – by 51,3%, in group 3 – by 35,4%. The dynamics of joint stiffness was most pronounced. Half of the patients stopped taking NSAIDs. Adverse reactions (dermatitis at the injection site and synovitis after i/a administration of the drug) were detected in 2 patients.

¹Контактная информация: lvmenshikova@mail.ru

Keywords: osteoarthritis, small joints, large joints, parenteral administration, efficacy, safety, need for NSAIDs.

For citation: Menshikova I. V., Sorotskaya V. N. Treatment of osteoarthritis of large and small joints using an injectable complex action chondroprotector // Lechaschy Vrach. 2021; 4 (24): 66-71. DOI: 10.51793/OS.2021.14.17.012

Oстеоартроз (OA) является самым распространенным заболеванием опорно-двигательного аппарата, поражающим около 11-13% населения Земли. В странах Европы OA страдают 81 млн человек, в странах БРИКС – 383 млн [1]. В России зарегистрированы 4 млн больных OA, что составляет 2,9% населения, но данные эпидемиологических исследований показывают, что в действительности распространенность OA выше примерно в 4 раза [2]. OA имеет большое социально-экономическое значение как хроническое прогрессирующее заболевание, нередко приводящее к инвалидности. OA является основной причиной длительной нетрудоспособности у людей старше 65 лет [3]. В этой возрастной группе накапливаются и коморбидные заболевания: артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет (СД) [2], затрудняющие проведение адекватного обезболивания при OA. В последние годы меняется представление о патогенезе OA, доказана роль хронического низкоинтенсивного воспаления в его развитии и прогрессировании [4]. Активно развивается концепция фенотипических вариантов OA, в значительной мере обусловленных высвобождением медиаторов воспаления [5].

Международные и национальные клинические рекомендации по лечению OA определяют последовательность действий врача с использованием доказательной базы для различных препаратов [6-8]. Помимо немедикаментозной терапии и упражнений экспертами рекомендованы две основные группы лекарственных препаратов: симптом-модифицирующие средства (анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП), купирующие боль и воспаление в суставах, и структурно-модифицирующие препараты замедленного действия (Symptomatic Slow Activity Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA). Они оказывают не только симптоматическое действие, но и замедляют прогрессирование OA. В эту группу входят хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, неомыляемые соединения авокадо и сои, диацерин и гиалуроновая кислота. Хондропротекторы природного происхождения применяются в ревматологии более 25 лет. Это инъекционные комплексные препараты, в состав которых входят сульфатированные глюкозаминогликаны, аналогичные матриксу гиалинового хряща: хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, низкомолекулярные полипептиды и микроэлементы. Эффективность группы была показана в нескольких клинических исследованиях [9-11].

Российский препарат АМБЕНЕ®Био содержит комплекс полипептидов, имеющих молекулярную массу 300-600 Да (цитомедины), мукополисахариды (хондроитина сульфат), аминокислоты, ионы натрия, калия, магния, железа, меди и цинка. Это инновационный препарат, в производстве которого используются процессы экстракции, нано- и ультрафильтрации для получения биоактивного концентрированного экстракта необходимого состава, а также с высокой степенью чистоты и однородности. На доклиническом этапе были проведены исследования хондропротективных и обезболивающих свойств препарата на модели экспериментального артрита у крыс и мышей, а также сравнение фармакологической активности АМБЕНЕ®Био и алфлутопа и получены сходные результаты [12]. В 2018 г. стартовало пострегистрационное

неинтервенционное исследование (наблюдательная программа) «Сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата АМБЕНЕ®Био при первичном и вторичном остеоартрите различной локализации “КОЛИБРИ”», в котором участвуют несколько ревматологических центров, а первые результаты были представлены группой авторов в журнале «Современная ревматология» [13]. В данной статье представлены промежуточные результаты исследования.

Целью данного исследования было оценить эффективность и переносимость препарата АМБЕНЕ®Био при лечении OA крупных и мелких суставов.

Материалы и методы исследования

Анализируемую группу составили 49 пациентов (87,8% женщин, 12,2% мужчин, медиана возраста которых – 63,4 [52,3; 75,2] года, длительность болезни – 5,86 [3,07; 11,4] года, индекс массы тела (ИМТ) – 30,06 [23,1; 41,4] кг/м², включенных в неинтервенционное исследование «Сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата АМБЕНЕ®Био при первичном и вторичном остеоартрозе различной локализации “КОЛИБРИ”» в 2 центрах – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет) и Тульский государственный университет (Медицинский институт) – и получивших полный курс АМБЕНЕ®Био в соответствии с протоколом. Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и было разрешено локальными этическими комитетами клинических центров, принимавших участие в исследовании.

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- остеоартроз коленных, тазобедренных или мелких суставов кистей 1-3 рентгенологической стадии по Kellgren–Lawrence;
- боль при движении более 40 мм по визуально-аналоговой шкале (ВАШ);
- прием стабильной дозы НПВП не менее чем за 4 недели до начала исследования;
- подписанное информированное согласие;
- желание и способность пациента принять участие в исследовании.

Критерии невключения:

- возраст моложе 18 лет;
- остеоартроз 4-й рентгенологической стадии;
- хондрокальциноз;
- клинически значимые заболевания печени и/или почек;
- хроническая сердечная недостаточность в фазе декомпенсации;
- снижение гемоглобина < 10 г/л; лейкоциты < 3 × 10⁹/л;
- тромбоциты < 100 × 10⁹/л;
- кровоточивость;
- декомпенсация СД;
- обострение язвенной болезни желудка и/или 12-перстной кишки;
- алкоголизм/наркомания;
- психические заболевания;
- онкологические заболевания;

- беременность/лактация;
- гиперчувствительность к компонентам препарата;
- участие в других клинических исследованиях.

Пациенты с ОА мелких суставов получали АМБЕНЕ®Био внутримышечно и составили 1-ю группу из 7 человек (14,6%). Пациенты с ОА крупных суставов были разделены на 2 группы: 30 человек (62,5%) получали АМБЕНЕ®Био в/м (2-я группа) и 12 человек (22,9%) – в/с и в/м (3-я группа). Схемы применения препарата представлены в табл. 1.

При каждом визите пациенты заполняли ВАШ боли в покое и при движении, опросники AUSCAN (1-я группа) или WOMAC (2-я и 3-я группы), оценивалась эффективность лечения пациентами и врачом. Кроме того, учитывали дозы принимаемых НПВП и наличие побочных действий препарата. Безопасность терапии оценивалась на основании наличия и тяжести нежелательных явлений.

Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 2.

В конце исследования проводилась оценка эффективности по критериям OMERACT-OARSI [14]. В качестве первичной конечной точки было выбрано «изменение боли при движении по ВАШ (0-100 мм) через 30 дней от начала лечения (после первого курса терапии) по сравнению с исходным значением».

Статистическая обработка проведена при помощи программного обеспечения IBM® SPSS® Statistics Version 21.0. Описательная статистика для количественных переменных включает среднее значение, стандартное отклонение (SD), медиану, минимальное и максимальное значения и число валидных наблюдений. Качественные данные представлены в виде частот и долей в процентах. Также рассчитывались 95%-е доверительные интервалы вокруг точечной оценки. Сравнение средних изменений параметров по шкалам и опросникам по сравнению с исходным значением проводилось на основе ковариационного анализа ANCOVA. Модель включает терапию в качестве фактора, исходное значение (если применимо) – в качестве непрерывной ковариантой. Стратификационный фактор (внутрисуставная терапия) также используется в качестве потенциального фактора модели.

Результаты и обсуждение

47 пациентов (95,9%) завершили наблюдательную программу, полностью выполнив все процедуры исследования. 2 больных (4,1%) выбыли вследствие развития нежелательных явлений: у одного наблюдалась аллергическая реакция в месте введения, у другого – синовит после внутрисуставного

| Таблица 2 Исходные характеристики пациентов | | | |
|------------------------------------------------|----------------|---------------|--------------|
| Показатель | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа |
| Вес, кг | 81,8 ± 15,6 | 84,0 ± 14,4 | 87,2 ± 11,5 |
| ИМТ, кг/м ² | 30,36 ± 4,86 | 30,46 ± 4,05 | 30,94 ± 4,54 |
| Пол (муж./жен.) | 0/7 | 4/26 | 2/10 |
| Длительность диагноза, лет | 11,99 ± 9,82 | 5,92 ± 7,65 | 1,99 ± 4,2 |
| ВАШ при движении | 62,43 ± 8,4 | 63,83 ± 11,27 | 70,1 ± 10,5 |
| ВАШ в покое | 41,7 ± 15,9 | 38,7 ± 13,3 | 29,8 ± 24,6 |
| AUSCAN/WOMAC, боль | 298,8 ± 90,4 | 27,8 ± 5,5 | 24,7 ± 9,4 |
| AUSCAN/WOMAC, скованность | 77,1 ± 18,9 | 10,2 ± 3,7 | 10,5 ± 4,8 |
| AUSCAN/WOMAC, функциональность | 510,7 ± 123,5 | 98,5 ± 20,7 | 83,2 ± 27,3 |
| AUSCAN/WOMAC, суммарный балл | 1027,6 ± 336,7 | 136,1 ± 25,9 | 117,4 ± 42,2 |

введения препарата. Аллергическая реакция была купирована применением антигистаминных средств, синовит – внутрисуставным введением Дипроспана (бетаметазона). Стоит отметить, что подобные нежелательные явления предсказуемы для всех препаратов сходного механизма действия и способа введения.

После первого курса введения препарата АМБЕНЕ®Био во всех группах пациентов отмечена положительная динамика оцениваемых показателей. Боль при движении по ВАШ уменьшилась в 1-й группе на 54,7%, во 2-й – на 45,4%, в 3-й – на 57,7%. После второго курса терапии наблюдалось дополнительное снижение болевых ощущений по ВАШ еще на 13,4%, 35,3% и 13,5% в группах 1, 2 и 3 соответственно. Суммарное изменение выраженности боли по ВАШ представлено на рис. 1. Следует обратить внимание, что субъективная оценка эффективности второго курса терапии врачами и пациентами проводилась по сравнению со значениями, полученными после 6 месяцев перерыва. С этим может быть связана оценка показателя как «отсутствие эффекта» у группы пациентов без выраженного болевого синдрома на начало второго курса терапии. Выраженность болевого синдрома по ВАШ оценивалась как 21,7, 37,7 и 24,8, в группах 1, 2, 3 соответственно, на начало второго курса (через 6 месяцев после первого курса), что можно оценить как не сильно выраженный болевой синдром.

Таким образом, была достигнута первичная конечная точка – эффективное снижение болевого синдрома при движении уже после первого курса терапии ($p < 0,01$).

Достижение вторичных конечных точек также подтверждает эффективность исследуемого препарата в лечении ОА. Снижение болевого синдрома в покое по ВАШ в группах 1, 2 и 3 составило 55,2%, 71,5% и 54,2% соответственно после первого курса терапии. Повторный курс обеспечил дополнительное снижение боли в покое на 24,9% и 12,8% для 1-й и 2-й групп.

Стойкое улучшение функционального состояния суставов наблюдалось во всех исследуемых группах. После первого курса терапии значения подшкал индекса AUSCAN снизились в среднем на 41,1-52,0%, а суммарного показателя – на 49,3%.

Таблица 1
Схемы применения исследуемого препарата в зависимости от группы наблюдения

| Группа наблюдения | Способ введения | Схема терапии |
|----------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-я – поражение мелких суставов | В/м | 1 мл в день 5 дней в неделю (курс – 20 инъекций). Повторный курс через 6 месяцев |
| 2-я – поражение крупных суставов | В/м | 1 мл в день 5 дней в неделю (курс – 20 инъекций). Повторный курс через 6 месяцев |
| 3-я – поражение крупных суставов | В/м + в/с | По 2 мл в каждый поврежденный сустав 2 раза в неделю (курс – 6 инъекций) + в свободные от в/с введения дни в/м по 1 мл в день (15 инъекций). Повторный курс через 6 месяцев |

Динамика индекса WOMAC имела сходную направленность: во 2-й группе – уменьшение по подшкам на 44,4–52,6%, суммарно – на 44,9%, а в 3-й группе – на 43,9–51,3%, суммарно – на 53,2%.

К началу второго курса терапии (через 6 мес) в 1-й группе отмечено некоторое нарастание значений индекса AUSCAN: суммарного – на 26,9%, показателя скованности – на 61% и боли – на 38,8%, однако не до исходного уровня. Значения индекса WOMAC также несколько возросли: незначительно во 2-й группе (в среднем на 11,4%) и более существенно в 3-й группе (на 48,5–49,7% в отношении боли и функции и на 74,9% – скованности), однако также не достигли исходного уровня, что говорит о длительном удержании достигнутых результатов. После окончания второго курса введения препарата в 1-й группе отмечена положительная динамика значений индекса AUSCAN суммарно на 28,4%. К концу наблюдения улучшение по показателю боли составило 17,8%, скованности – 48,8%, функции – 17,6%, а суммарного показателя AUSCAN – 34,3%. Во 2-й группе после окончания второго курса показатели индекса WOMAC улучшились: боли – на 23,2%, скованности – на 37,6%, функции – на 18,6%, суммарно – на 20,5%. Это улучшение, за исключением небольшого нарастания скованности, сохранялось в течение последующего наблюдения и составило к концу исследования по подшкам боли 55,1%, скованности – 60,8%, функции – 49,5%, суммарного индекса WOMAC – 51,3%. В 3-й группе после окончания второго курса наблюдалось улучшение показателя боли на 23,5%, скованности – на 41,8%, функции – на 20,3%, суммарного эффекта – на 22,9%, а к концу наблюдения улучшение относительно исходных значений индекса WOMAC составило по подшкам боли 38,0%, скованности – 39,4%, функции – 35,1%, суммарно – 35,4% (рис. 2). У всех пациентов к концу исследования наблюдалась выраженная положительная динамика уровня

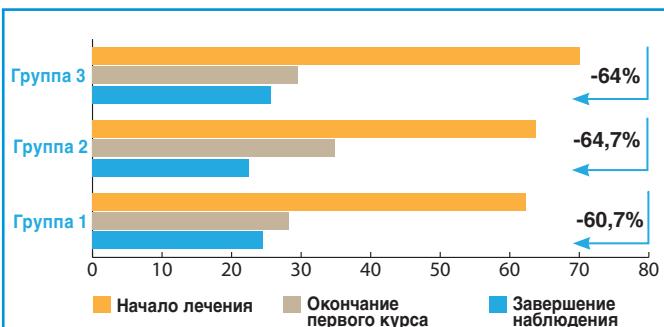


Рис. 1. Динамика выраженной болевого синдрома по ВАШ при движении

боли по ВАШ, составившая для 1-й группы 60,8%, для 2-й – 64,8%, для 3-й – 63,5%.

Таким образом, наилучшие результаты по эффективности препарата АМБЕНЕ®Био (более 50%) нами получены у больных ОА крупных суставов при внутримышечном введении препарата. У больных ОА мелких суставов при внутримышечном введении и ОА крупных суставов при комбинированном применении препарата (в/м и в/с) также достигнуто улучшение как по индексу AUSCAN, так и WOMAC более чем на 30%. Указанные группы на момент оценки промежуточных результатов исследования включали малое количество больных, поэтому можно ожидать нарастания эффективности при дальнейшем накоплении материала. Оценка эффективности врачом и пациентом представлена на рис. 3.

Существенным подтверждением эффективности препарата является возможность отмены НПВП после первого курса лечения у трети больных, а после второго курса – у 50% больных.

АМБЕНЕ® Био БИОАКТИВНЫЙ СТИМУЛЯТОР РЕПАРАЦИИ ТКАНЕЙ¹

- Предотвращает разрушение хрящевой ткани¹
- Стимулирует процессы восстановления структуры хряща¹
- Оказывает противовоспалительное и обезболивающее действие¹



По 1 мл
внутримышечно
в течение 20 дней
На курс 2 упаковки



По 1-2 мл
в каждый сустав
с интервалом 3-4 дня
На курс 5-6 инъекций



Реклама



РУ № ЛП-004193

Показания¹:

- Остеоартроз различной локализации (гонартроз, колокартиз, артроз мелких суставов)
- Остеохондроз
- Сpondилез

PROMOMED®

Информация предназначена для специалистов здравоохранения

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата АМБЕНЕ® Био

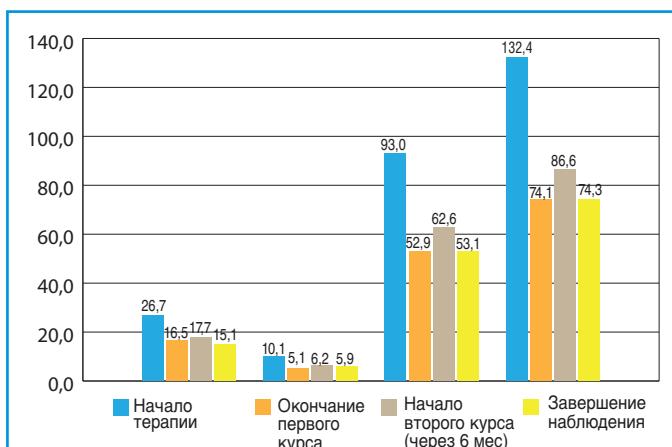


Рис. 2. Динамика оценки состояния суставов по WOMAC (в среднем для 2-й и 3-й групп)

У 93,2% пациентов после окончания первого курса терапии и у 75,7% пациентов после окончания второго курса отмечен хороший эффект по критериям OMERACT-OARSI, что говорит об улучшении показателей боли или функции по ВАШ на $\geq 50\%$ и ≥ 20 мм соответственно. Нежелательные явления наблюдались у 2 пациентов (4,1%). Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

В настоящее время основное место в лечении ОА занимают SYSADOA, хотя их хондропротективный эффект в последние годы подвергается сомнению. Тем не менее препараты этой группы постепенно подавляют катаболическое воспаление, которому отводится существенная роль в патогенезе заболевания [4, 15]. Преимуществом подобных препаратов является малое количество нежелательных реакций и наличие собственного обезболивающего действия. В нашем исследовании также был продемонстрирован анальгетический эффект препарата АМБЕНЕ[®]Био после первого курса терапии, который усиливался после второго курса и сохранялся в течение 3-4 месяцев после его окончания. Существенно уменьшалась скованность в суставах. Функциональные индексы для

ОА мелких и крупных суставов также имели положительную динамику, среднее улучшение к концу периода наблюдения составляло более 30%, что соответствует хорошей и удовлетворительной эффективности по критериям OMERACT-OARSI [14]. Предварительные результаты наблюдательной программы «КОЛИБРИ», полученные в двух наших центрах, позволяют расценивать российский препарат АМБЕНЕ[®]Био как обладающий свойствами SYSADOA и хорошей переносимостью. Немаловажное значение имеют парентеральный (внутримышечный) способ введения и курсовое применение препарата, что позволяет уменьшить полипрагмазию у коморбидных пациентов.

Заключение

- Терапия препаратом АМБЕНЕ[®]Био у больных ОА мелких и крупных суставов позволяет добиться уменьшения выраженности болевого синдрома и улучшения функционального состояния сустава у большинства пациентов.
- Применение АМБЕНЕ[®]Био дает возможность снизить потребность в НПВП и сократить их применение, что особенно важно у коморбидных пациентов.
- Терапия АМБЕНЕ[®]Био обеспечила достижение первичной конечной точки (эффективное снижение болевого синдрома при движении) у всех пациентов, вторичных точек – у более чем 70% пациентов.
- Препарат АМБЕНЕ[®]Био хорошо переносится большинством пациентов.
- Аналгетический и хондропротективный эффект препарата АМБЕНЕ[®]Био наблюдался уже после первого курса терапии, усиливался после второго курса и сохранялся в течение 3-4 месяцев после его окончания. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Алексеева Л. И. Современное лечение остеоартроза // Фарматека. 2012; 1: 22-27.
[Alekseeva L. I. Sovremennoe lechenie osteoartroza [Modern

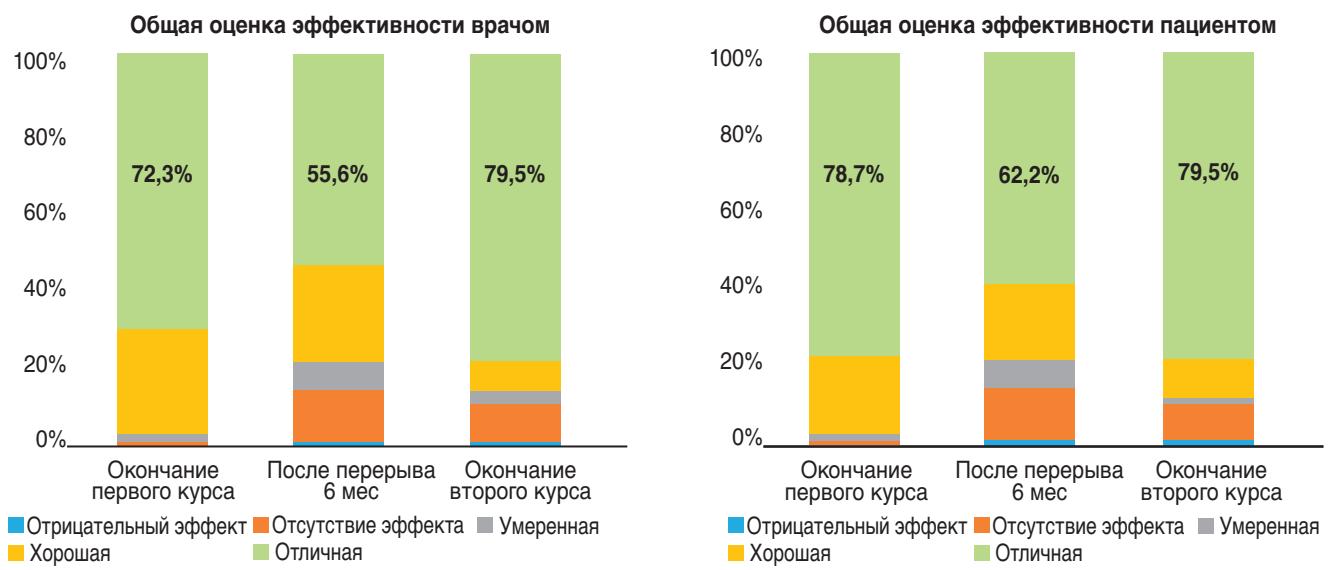


Рис. 3. Субъективная оценка эффективности исследуемого препарата

- treatment of osteoarthritis (in Russ)] // Pharmateka. 2012; 1: 22-27.]
2. Балабанова Р.М., Эрдес Ф. Ш. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012-2013 гг. // Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (2): 120-124. [Balabanova R. M., Erdes Ph. Sh. Rasprosranennost revmaticheskikh zabolovanii v Rossii v 2012-2013 gg. [Prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012-2013] // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya (Rheumatology Science and Practice). (In Russ). 2015; 53 (2): 120-124.]
3. Buckwalter J. A., Martin J. A. Osteoarthritis // Adv Drug Deliv Rev. 2006; 58: 150-167.
4. Robinson W. H., Lepus C. M., Wang Q., et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis // Nat Rev Rheumatol. 2016; 12 (10): 580-592. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.136. Epub 2016 Aug 19.
5. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthritis!) // Osteoarthritis and Cartilage. 2013; 21: 16-21.
6. Bruyere O., Cooper C., Pellier J. P., et al. An algorithm recommendations for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // Semin Arthritis Rheum. 2014; 44 (3): 253-263. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
7. Hochberg M. C., Altman R. D., April K. T., 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 (Hoboken). 2012; 64 (4): 465-474.
8. Денисов Л. Н., Цветкова Е. С., Голубев Г. Ш. и др. Алгоритм лечения остеоартита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту // Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (6): 641-53. [Denisov L. N., Tsvetkova E. S., Golubev G. S., et al. Algoritm lecheniya osteoartrita kolennogo sustava Evropeiskogo obschestva po klinicheskim i ekonomicheskim aspektam osteoporoza i osteoartrita (ESCEO) primenim v rossiiskoi klinicheskoi praktike: sovmestnoe zaklyuchenie vedushikh rossiiskikh spetsialistov i ekspertov ESCEO po osteoartritu [The European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis is applicable to russian clinical practice: a consensus statement of leading russian and ESCEO osteoarthritis experts] // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya (Rheumatology Science and Practice). 2016; 54 (6): 641-653. (In Russ.)] DOI: 10.14412/1995-4484-2016-641-653.
9. Гроппа Л., Мынзату И., Карасева М. и др. Эффективность Алфлутопа у больных с деформирующим артозом // Клиническая ревматология. 1995; (3): 20-22. [Groppa L., Mynzatu I., Karaseva M., et al. Effektivnost Alflutopa u bolnykh s deformiruyuchim artrozom [Efficiency of Alflutop in patients with deforming arthrosis] // Klinicheskaya revmatologiya. 1995; (3): 20-22. (In Russ.)]
10. Алексеева Л. И., Шарапова Е. П., Таскина Е. А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 – оценка симптом-модифицирующего действия препарата // Научно-практическая ревматология. 2013; 51 (5): 532-538. [Alekseeva L. I., Sharapova E. P., Taskina E. A., et al. Mnogotsentrovoe slepoe randomizirovannoe platsebo-kontroliruemoe issledovanie simptom- i strukturno-modifitsiruyushchego deistviya preparata Alflutop u bolnykh osteoartrozom kolennnykh sostavov. Soobschenie 1 – otsenka simptom-modifitsiruyushchego deisviya preparata [Multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial of the symptom- and structure-modifying effect of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. communication 1. evaluation of the symptom-modifying effect of the drug] // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya (Rheumatology Science and Practice). 2013; 51 (5): 532-528. (In Russ.)] DOI: 10.14412/1995-4484-2013-1545.
11. Алексеева Л. И., Шарапова Е. П., Таскина Е. А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (2): 174-177. [Alekseeva L. I., Sharapova E. P., Taskina E. A., et al. Mnogotsentrovoe slepoe randomizirovannoe platsebo-kontroliruemoe issledovanie simptom- i strukturno-modifitsiruyushchego deistviya preparata Alflutop u bolnykh osteoartrozom kolennnykh sostavov. Soobschenie 2 – otsenka s strukturno-modifitsiruyushchego deisviya preparata [Multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial of the symptom- and structure-modifying effect of alflutop in patients with knee osteoarthritis. Communication 2. evaluation of the symptom-modifying effect of the drug] // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya (Rheumatology Science and Practice). 2014; 52 (2): 174-177. (In Russ.)] DOI: 10.14412/1995-4484-2014-174-177.
12. Отчет по сравнительному исследованию фармакологической активности и местно-раздражающего действия препарата АМБЕНЕ®Био и зарегистрированного в РФ референтного препарата Алфлутоп, ФГБУН ИТ ФМБА России, Санкт-Петербург, 2016. Otchet po srovnnitelnomu issledovaniyu farmakologicheskoi aktivnosti i mestno-razdrayayushchego deistviya preparata AMBENE®Bio i zaregistrirannogo v RF referentnogo preparata Alflutop [Report on a comparative study of the pharmacological activity and local irritant effect of AMBENE®Bio and the reference drug Alflutop registered in the Russian Federation, FSBUN IT FMBA of Russia, Sankt-Petersburg, 2016.]
13. Денисов Л. Н., Платова А. И., Меншикова И. В., Лила А. М. Остеоартрит – аспекты фармакотерапии // Современная ревматология. 2018; 12 (2): 97-102. [Denisov L. N., Platova A. I., Menshikova I. V., Lila A. M. Osteoartit – aspekty farmakoterapii [Osteoarthritis – aspects of pharmacotherapy]. Sovremennaya revmatologiya (Modern Rheumatology). 2018; 12 (2): 97-102.]
14. Pham T., van der Heijde D., Altman R. D., Anderson J. J., Bellamy N., Hochberg M., et al. OMERACTeOARSI initiative: OsteoarthritisResearch Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinicaltrials revisited // Osteoarthritis and Cartilage. 2004; 12: 389-399.
15. Pavelka K., Bruyere O., Cooper C., et al. Diacerein: benefits, risks and place in the management of osteoarthritis. An opinion-based report from the ESCEO // Drugs Aging. 2016; 33 (2): 75-85. DOI: 10.1007/s40266-016-0347-4.