

Тактика безпечного ведення коморбідних хворих на остеоартрит у практиці сімейного лікаря: який вибір?

І.Г. Палій, І.В. Ткачук

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Проблема коморбідності визнана однією з ключових у сучасній світовій медицині, потребує врахування усіх взаємодіючих факторів і ризиків та узгодженої терапії. Із комплексу коморбідних процесів необхідно виділяти кластери захворювань, що найчастіше поєднуються між собою або супроводжують інші, зокрема, і захворювання опорно-рухового апарату, які значно поширені і зустрічаються в усіх вікових групах населення, є провідною причиною хронічної непрацездатності та істотного зниження якості життя пацієнтів. Традиційне лікування больового синдрому при остеоартрозах полягає у призначенні спеціальної групи лікарських засобів – нестероїдних протизапальних препаратів, які чинять позитивну лікувальну дію, проте мають і досить великий спектр небажаних явищ. Крім того, відповідно до сучасних рекомендацій лікування ОА серед фармакологічних методів чільне місце посідають препарати уповільненої дії (SYSADOA), одним з яких є оригінальний біотехнологічний препарат Алфлутоп.

Результати багатьох досліджень свідчать, що Алфлутоп має прийнятний профіль як гастроінтестинальної, так і серцево-судинної безпеки та доведену клінічну ефективність. Це дозволяє рекомендувати його для лікування пацієнтів з різною коморбідною патологією, наявність якої характерна зокрема для осіб похилого віку.

Ключові слова: коморбідність, опорно-руховий апарат, остеоартроз, нестероїдні протизапальні препарати, Алфлутоп.

Проблема коморбідності та поліморбідності (мультиморбідності) визнана однією з ключових у сучасній світовій медицині [1, 3, 10, 77], оскільки не тільки визначає індивідуальний прогноз для хворого, а й має масштабні соціально-економічні наслідки на популяційному рівні [10].

На сьогодні більшість пацієнтів з хронічними неінфекційними захворюваннями мають два і більше патологічні стани, що вимагає врахування усіх взаємодіючих факторів і ризиків та узгодженої терапії [10].

Коморбідність потребує пошуку (чи уточнення) спільних клінічних, патофізіологічних, біохімічних, зазвичай неспецифічних ланок, завдяки чому поглиблюється розуміння суті взаємодії наявних патологічних процесів, і на підставі цього здійснюється новий, більш ефективний комплекс лікувально-профілактичних заходів та діагностично-терапевтичних методик [10].

Поєднаний перебіг захворювань є однією з причин вимушеної поліпрагмазії, побічних ефектів, пов'язаних з нею, і ускладнень від застосованих лікарських засобів (ЛЗ) [1, 20, 22, 43].

За даними Державного експертного центру МОЗ України, застосування двох препаратів веде до розвитку побічних ефектів у 6% пацієнтів, п'яти – у 50%, а десяти і більше – у 100% [1, 43]. При цьому не завжди враховуються особливості міжмедикаментозної взаємодії, що є однією із частих лікарських помилок [1, 43, 28, 73].

Проблема мультиморбідності навіть у межах однієї провідної нозології складна своєю багатоваріантністю за кількістю поєднаних захворювань, їх ступенем вираженості, віко-

вими й статевими особливостями, переносимістю ЛЗ тощо. До менеджменту цих хворих не можна застосувати жодного з існуючих гайдлайнів навіть з приводу основної недуги, оскільки дослідження з їхнього обґрунтування передбачали виключення з наукових досліджень пацієнтів із полі- чи коморбідністю [4, 55, 77, 78]. Тому донині не існує гайдлайнів для ведення коморбідних пацієнтів, незважаючи на більш ніж 30-річну давність дослідження цієї проблеми.

Сьогодні переконливо доведено, що переважна більшість людей з хронічними неінфекційними захворюваннями (ХНІЗ) мають більш ніж одне захворювання (патологічний стан), що потребує врахування усіх взаємодіючих факторів та ризиків, а також інтегрованої терапії [10].

Згідно з даними статистики, в Європі спостерігається демографічне старіння населення [2, 19]. За останні три десятиліття кількість населення віком 60 років і старше подвоїлася, при цьому до 2050 року його частка зросте ще у два рази. За останні два десятиліття частка дітей в країнах ЄС знизилася на 3,7%, у той час як літніх людей стало більше на 3,6%. При збереженні існуючих тенденцій працездатне населення континенту до 2050 року скоротиться на 40 млн осіб. Даний процес зачіпає практично всі сфери життєдіяльності людини. Старіння населення викликає радикальні зміни в демографічній та соціальній структурі суспільства, у системі охорони здоров'я, виробництва, розподілу і споживання впливає на всі групи населення [2].

Проблеми демографічного старіння знайшли своє відображення у Мадридському міжнародному плані дій з проблем старіння, прийнятому консенсусом на другій Всесвітній асамблеї з проблем старіння у 2002 році [2]. Покращення стану здоров'я, підвищення рівня добробуту та створення сприятливих умов для людей похилого віку – все це було покладено в основу Мадридського плану дій [2].

Швидке зростання кількості населення планети, що супроводжується збільшенням тривалості життя, призводить одночасно до зростання кількості людей похилого віку з високою концентрацією хронічних захворювань. До того ж протягом останніх 20 років у світі збільшилась кількість людей молодого та працездатного віку з «неповним» здоров'ям і вираженою коморбідністю. Ця тенденція відображена в опублікованих у червні 2015 року в журналі «Lancet» даних дослідження «Глобальний тягар хвороб» (Global Burden of Disease Study) з вивчення динаміки захворюваності у світі за період 1990–2013 рр. [23].

Із віком у хворих збільшується кількість і тяжкість коморбідних захворювань, що обтяжують перебіг, поглиблюють патогенетичну ситуацію, негативно впливають на лікувальний процес. Це суттєво ускладнює проблему медичного обслуговування хворих, зокрема маршрут пацієнта, що охоплює все ширше коло фахівців, перетворюючи хворого в об'єкт міждисциплінарної взаємодії [1].

Із комплексу коморбідних процесів необхідно виділяти кластери судинних захворювань (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, цереброваскулярна патологія), уражень системи травлення (гастроудо-

денопатія, холецистогепатопатія, панкреатопатія, ентероколотопатія) та метаболічних захворювань (ожиріння, цукровий діабет та гіпотиреоз) [1], які найчастіше поєднуються між собою або ж супроводжують перебіг інших захворювань, зокрема і опорно-рухового апарату.

Кістково-м'язові порушення значно поширені і зустрічаються у всіх вікових групах населення, однак переважну більшість пацієнтів становлять саме особи середнього та похилого віку [11]. Патологія опорно-рухової системи є однією з найбільш поширених патологій людей середнього (44–60 років) та похилого (60–75 років) віку [2]. Ревматичні захворювання є головною причиною хронічної непрацездатності та істотного зниження якості життя пацієнтів [44].

Типовими представниками групи кістково-м'язових захворювань є остеоартрит (ОА), періартикулярна патологія (ентезити, бурсити, тендиніти та ін.), неспецифічний біль у нижній частині спини (БНС) [11].

Хоча спектр захворювань опорно-рухового апарату досить широкий, проте остеоартрит (ОА) є найбільш актуальною проблемою у загальнотерапевтичній практиці. Це найбільш поширене захворювання суглобів, що асоційовано з віком: ОА становить 40–60% від усіх дегенеративних захворювань кістково-м'язової системи, загалом його діагностують у близько 15% населення в світі, і з цього числа приблизно 65% пацієнтів – особи віком 60 років і більше [44].

Згідно із статистичними даними, в Європі і США захворюваність на ОА становить 60–70% від усіх ревматичних хвороб, а до 2020 року кількість людей, які страждають від ОА, збільшиться до 57%. При ОА частота захворювання збільшується з віком: рентгенологічні ознаки ОА фіксують у 50% людей віком 55 років і у 80% – старше 75 років [2, 18]. Велике епідеміологічне дослідження у США виявило рентгенографічні ознаки ОА принаймні однієї суглобової групи у третини дорослих віком 25–75 років [12, 13, 79]. Вже встановлений лікарями діагноз ОА, за оцінками епідеміологів, мають понад 20 млн дорослих жителів США [12, 13, 79].

Поширеність ОА в Україні протягом останніх років також знаходиться на високому рівні: 2200,6 на 100 тис. населення, коливається у різних регіонах від 13,6% до 41,7% та значно збільшується у міру старіння населення. Захворюваність становить 497,1 випадку на рік [5, 12, 14].

ОА різних локалізацій є причиною майже 10% випадків втрати працездатності в осіб середнього віку та призводить до погіршення якості життя пацієнтів, обмежує їхні фізичні можливості, а часто і соціальні функції, стаючи причиною інвалідності, а ОА стегнового і колінного суглобів є 11-ю причиною непрацездатності у світі. При цьому за період 1990–2010 рр. цей показник підвищився на 64%. Смертність пацієнтів з ОА приблизно на 50% вище порівняно із загальною популяцією [2].

ОА належить до хвороб з дуже високим рівнем коморбідності, оскільки похилий вік – найбільш вагомий чинник серед усіх факторів ризику його розвитку. Причому встановлено, що у пацієнтів з ОА значно вищий ризик розвитку коморбідних станів, ніж у пацієнтів, які ним не страждають [30]. Серед найбільш часто діагностованих супутніх патологій при ОА є кардіо- та цереброваскулярна патологія (63%), цукровий діабет (34%), хронічне обструктивне захворювання легень (24%). За даними літератури, у п'ятій частині хворих на ОА діагностується чотири і більше супутніх захворювань. Кожен п'ятий має серйозні, зокрема фатальні, серцево-судинні ускладнення [30, 66].

Зазвичай у більшості пацієнтів є два і більше взаємопов'язаних або таких, які збігаються у часі захворювання, що вимагає від лікарів особливого підходу до терапії: вона повинна бути комплексною, індивідуальною і головною – максимальною безпечною. На жаль, на практиці ці принципи не реалізуються,

оскільки існуючі стандарти і рекомендації не підходять для коморбідних хворих.

Характеризуючи проблему коморбідності у ревматології, академік В.М. Коваленко акцентував увагу на необхідності визначення «загальної патогенетичної платформи» для основної та коморбідних хвороб з метою активного впливу на механізми їхнього формування та прогресування, в чому вбачаються нові, більш ефективні технології лікування, які водночас сприятимуть зменшенню поліпрагмації [1, 3].

Найбільшу увагу дослідників привертає поширене поєднання остеоартриту із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), що обумовлено як загальними патогенетичними механізмами виникнення запального процесу в перихондральній тканині і в ендотеліальній оболонці судин, так і обмеженням фізичної активності, яка погіршує перебіг цієї групи захворювань. Крім того, хронічний больовий синдром у пацієнтів з патологією суглобів, викликаючи нейроендокринну відповідь, нерідко спричиняє розвиток ускладнень артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця. Встановлено, що рівень смертності від серцево-судинних захворювань у хворих на ОА вищий, ніж у людей без нього в аналогічних вікових групах [44].

При ОА розвитку серцево-судинних подій сприяють декомпенсований цукровий діабет, куріння, високий індекс маси тіла, стресові ситуації, запальні хронічні захворювання, асоційовані з гіподинамією (ОА розглядається в якості однієї з основних причин гіподинамії у пацієнтів віком понад 40 років), а також використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) [30, 58].

Згідно з визначенням The Osteoarthritis Research Society International (OARSI) 2005 року, ОА – це порушення із залученням рухливих суглобів, що характеризується клітинним стресом і деградацією екстрацелюлярного матриксу, ініційованих мікро- і макропошкодженням, які активують неадекватні відновлювальні відповіді, включаючи прозапальні шляхи імунної системи [11, 56].

Прогресування ОА – наслідок взаємодії механічних, біологічних, біохімічних і молекулярних факторів, що порушують нормальний цикл синтезу і деградації хондроцитів суглобового хряща, компонентів позаклітинного матриксу (ПМ) і субхондральної кістки. У нормальному хрящі існує баланс між синтезом і деградацією складових ПМ, тоді як при ОА динамічна рівновага порушується в результаті втрати колагену II типу. Крім порушень метаболізму хряща, змін субхондральної кістки у патогенезі ОА значну роль відіграє запалення. Запальний процес зачіпає практично всі структури суглоба з формуванням хондритів, синовіїту та остейту [11, 45].

Для ОА характерні больовий синдром і функціональні порушення, які можуть різко обмежувати фізичну активність і обумовлюють необхідність значних витрат на лікування і соціальну допомогу хворим на цю патологію [2, 24]. Однак основним проявом запального процесу є біль. Саме біль є однією із найбільш частих причин звернення пацієнтів за медичною допомогою [35, 40].

За даними А.Б. Данилова та співавторів (2010), у переважній більшості випадків біль виникає на тлі дегенеративно-дистрофічних захворювань опорно-рухового апарату, які виявляються у 90–95% дорослого населення [27, 40].

С.Г. Сова (2016) зазначає, що причиною болу є патологія м'язів і міофасціальний синдром [8, 40]. В.В. Поворознюк (2011) пов'язує його розвиток із остеопорозом, дегенеративно-дистрофічними захворюваннями і гормональними змінами у жінок у пері- та постменопаузальний періоди [40, 41].

При остеоартриті біль прогресує по порочному колу: біль – безсоння – депресія – знову біль, посилюючи ці прояви на кожному витку (відомо, що хронічний біль і депресія мають одну патофізіологічну основу: дефект синаптичної моноамі-

нергичної нейромедіації). А порушення функції призводить до знерухомлення, інвалідності та знову до депресії [34].

Універсальним пусковим механізмом розвитку гострого і хронічного болю є запалення. Саме запальний процес обумовлює постійну стимуляцію і, як наслідок – сенситизацію периферичних больових рецепторів у ділянці патологічного процесу [40].

Раціональна терапія ОА включає:

- попередження прогресування хвороби (базисне лікування),
- зменшення/ліквідацію больового синдрому,
- уповільнення дегенерації хряща і відновлення (поліпшення) функції суглоба.

Водночас потрібне механічне розвантаження суглобів, усунення проявів синовіту та запобігання прогресуванню захворювання [2, 18].

Традиційне лікування больового синдрому різного генезу полягає у призначенні спеціальної групи лікарських препаратів – НПЗП [40].

Оскільки біль розглядається як предиктор передчасної смерті, адекватне знеболювання підвищує ймовірність виживання, зокрема за рахунок зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Вибір безпечного знеболювального засобу визначає характер прогресування ОА і супутньої серцево-судинної патології, ризик розвитку ускладнень [30, 67].

НПЗП належать до числа найбільш затребуваних лікарських препаратів. Вони мають важливе значення для практичної охорони здоров'я і відносяться до найбільш використовуваних препаратів у повсякденній лікарській практиці. Водночас багато з них відпускається без рецепта лікаря, тобто легко доступні для населення. Більше 30 млн людей у світі щодня приймають НПЗП, а 40% цих пацієнтів – віком понад 60 років [32].

НПЗП інгібують циклооксигеназу (ЦОГ), пригнічуючи дію простагландинів і лейкотрієнів на суглоб. Вони рекомендовані як препарати першої лінії для лікування при ОА і застосовуються не менше ніж у 20–30% хворих. За даними інших джерел, у реальній практиці НПЗП для лікування при симптоматичному ОА призначають близько 80% ревматологів [15].

За прогнозами, кількість застосування НПЗП буде тільки зростати в міру загального старіння населення розвинених країн, і, відповідно, зростання поширеності захворювань, при яких застосовуються НПЗП. Насамперед це дегенеративні захворювання опорно-рухового апарату і ревматичні ураження м'яких тканин, що має не тільки медичне, а й велике соціально-економічне значення [33].

Роль нестероїдних протизапальних засобів у лікуванні ОА важко переоцінити: вони ефективно знімають біль, полегшуючи страждання і покращуючи якість життя пацієнта. Беззаперечними перевагами НПЗП є доведена ефективність, зручність використання і фінансова доступність [44].

НПЗП володіють унікальним поєднанням протизапальних, анагетичних, жарознижувальних і антитромботичних властивостей, які перекривають майже весь спектр основних симптомів захворювань ревматичної природи [37, 40] і низку поєданої патології. Це особливо важливо для коморбідних хворих, оскільки нерідко лікування хворих ОА є цілим клубком взаємопов'язаних проблем: комплексність лікування, геронтологічні аспекти у формі поліморбідності і поліпрагмазії, частий розвиток побічних ефектів і нарешті – висока вартість лікування [34].

У той самий час слід зазначити, що хоча НПЗП і забезпечують полегшення болю, важливо розглянути і довгострокові наслідки протизапальної терапії, головним чином щодо дегенерації суглобового хряща, зменшення швидкості якої може бути пов'язане зі зниженням активності синовіту. На проти-

вагу цьому власне хондродеструктивна дія НПЗП може призводити і до пришвидшення руйнування хряща.

Різноманітність впливу окремих НПЗП на метаболізм хрящової тканини має безпосереднє відношення до клінічної практики, оскільки будь-які препарати, які пригнічують синтез протеогліканів і погіршують репарацію хондроцитів, потенційно можуть прискорювати деградацію хрящової тканини [15].

Отже, ці препарати не тільки володіють позитивною лікувальною дією, але і мають досить великий спектр небажаних явищ, що визначається їхньою широкою фармакологічною активністю [44].

Згідно з рекомендаціями ESCEO (Європейська спільнота з клінічних та економічних аспектів остеопорозу та остеоартрозу) 2016 року, у базовому медикаментозному лікуванні рекомендовано призначати парацетамол. Однак нещодавно проведений мета-аналіз [12, 48] підкреслив, що більшість проведених клінічних досліджень тривали не більше 6 міс, а це ставить під сумнів роль парацетамолу у лікуванні ОА. Насправді тільки одне шестимісячне плацебо-контрольоване дослідження показало значний вплив на функцію, але не на біль [12, 72]. Крім того, існує досить багато матеріалів, що свідчать про підвищений ризик несприятливих шлунково-кишкових наслідків, підвищення рівня печінкових проб при використанні парацетамолу [12, 79].

У хворих на ОА важливим є врахування коморбідності з погляду ще й на загрозу кардіо- чи цереброваскулярних подій [1, 7, 9], а також загострень хвороб травного тракту [1, 4, 5, 6, 51].

Вживання нестероїдних протизапальних засобів може викликати пошкодження слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту з розвитком ерозій, виразок та їх ускладненнями – кровотечами, перфораціями і порушенням прохідності (НПЗП-гастропатії), а також ураження тонкої і товстої кишки. Ризик розвитку шлунково-кишкових кровотеч і перфорацій виразок у хворих, які регулярно приймають НПЗП, порівняно з усією популяцією, вищий більш ніж у 4 рази. Так, серед людей віком 65 років і старше від 20% до 30% всіх госпіталізацій і смертей через виразкову хворобу обумовлені попереднім вживанням НПЗП [44].

Крім того, застосування НПЗП може призводити до дестабілізації артеріальної гіпертензії, прогресування серцевої недостатності, а також асоціюватися з підвищенням ризику кардіоваскулярних катастроф (інфаркту міокарда, інсульту і раптової коронарної смерті) [44].

Ризик розвитку побічних явищ зростає у зв'язку з поширеною поліпрагмазією та неконтрольованим вживанням анагетиків, включаючи НПЗП [50, 51].

У той самий час слід підкреслити, що у рутинній клінічній практиці лише 20% хворих задоволені знеболювальною терапією, яка часто зводиться тільки до призначення НПЗП [38, 47]. Саме цим, можливо, можна пояснити відомий факт недостатньої прихильності пацієнтів із ХНЗ до рекомендацій лікарів. Так, показано, що протягом перших 6 міс спостереження за хворими з ОА більшість відмовлялися від подальшої медикаментозної терапії [31, 63].

Отже, дотримуючись міркувань безпеки, так само як і сучасним рекомендаціям, ми повинні призначати НПЗП у мінімально ефективних дозах, на мінімально короткий ефективний термін, використовуючи додаткові заходи, націлені на зменшення інтенсивності болю у суглобах і спині при коморбідних захворюваннях [38].

Уявлення про патогенез ОА з кожним роком розширюються, що має важливе значення в обґрунтуванні вибору алгоритму лікування ОА [12].

З точки зору молекулярної біології та біохімії, ОА є складним комплексним процесом, оборотність якого залежить від

впливу на відновлювальні та регенераторні процеси шляхом впливу на клітини і ядерний білок за допомогою антиоксидантного і протизапального ефектів [36, 52, 53, 61, 62, 68].

На сьогодні модель лікування хронічного захворювання передбачає персоналізований підхід, коли вибір лікарського засобу враховує коморбідність і не погіршує перебіг будь-якого із супутніх захворювань. Безпека лікування є принциповою, оскільки множинна лікарська терапія збільшує ризик як побічних ефектів, так і взаємодії між ліками [30].

Тому, відповідно до сучасних рекомендацій, під час лікування ОА серед фармакологічних методів терапії чільне місце займають препарати повільної дії (SYSADOA – Symptomatic slow-active drug in osteoarthritis), які структурно модифікують хрящ [21, 49]. Застосування цих класів препаратів на сьогодні забезпечує ефективне лікування хворих на ОА [21].

У рекомендаціях ESCEO 2016 року рецептурні препарати групи симптоматичних протизапальних препаратів повільної дії (SYSADOA) були включені до алгоритму лікування ОА [12, 48]. До таких препаратів належать: хондрітин сульфат, глюкозамін сульфат, діацереїн, неоміловані сполуки сої та авокадо, екстракт кореня імбиру [12].

Зареєстрованими в Україні препаратами групи SYSADOA є хондрітин сульфат, глюкозамін (глюкозаміну сульфат), препарати неомілованих сполук сої та авокадо, діацереїн, екстракт кореня імбиру [12]. Ці базисні препарати забезпечують компенсацію дефіциту глікозаміногліканів, захист хряща від дегенерації і мають протизапальну і вторинну знеболювальну дію.

Так, наприклад, до 30% глюкозаміну сульфату (ГС) абсорбується суглобовим хрящем внаслідок тропізму і невеликого розміру молекул, що дозволяє йому вбудовуватися в структуру хрящової тканини, перешкоджаючи її деградації і стимулюючи синтез протеогліканів і гіалуронової кислоти у синовіальній рідині [25, 71]. Однак слід відзначити наявність певних відмінностей між молекулами глюкозаміну, що застосовуються в терапії ОА, та присутніми на фармацевтичному ринку України. Молекула глюкозаміну може бути ацетильованою, сульфатованою або утворювати сіль (наприклад глюкозаміну гідрохлорид). У низці випадків замість істинного глюкозаміну сульфату присутня, по суті, комбінація глюкозаміну гідрохлориду і сульфату натрію, які не спричиняють фармакологічної дії.

Важливо пам'ятати, що ефект глюкозаміну сульфату щодо інтерлейкіну-1 β індукованої експресії медіаторів деградації хряща є дозозалежним. Через антикоагуляційну дію його призначення протипоказане при станах з підвищеним ризиком кровотеч [64].

Хондрітину сульфат (ХС) використовують у медичній практиці понад 40 років. Основне джерело отримання ХС – трахея биків. Сировина є сумішшю молекул ХС різної маси і довжини з варіаціями в позиції сульфатних груп. Препарати, що є доступними в Україні, мають різний ступінь очищення від домішок. Усі ці відмінності можуть у кінцевому підсумку обумовлювати і різний ефект ХС [54, 57, 65, 76], що слід враховувати при його призначенні.

Під час прийому per os препарат швидко абсорбується з шлунково-кишкового тракту, при цьому у системний кровотік потрапляють переважно низькомолекулярні деривати (до 90% прийнятої дози) і тільки 10% нативних молекул. Біодоступність ХС залежить від молекулярної маси, ступеня сульфатування, наявності домішок і в середньому становить від 10% до 20% [74, 75, 76]. Необхідною умовою ефективності ХС є накопичення його у тканинах суглоба, тому для розвитку клінічного ефекту може знадобитися від 8 до 12 тиж терапії.

Біодоступність ін'єкційних форм істотно вище, ніж пероральних. Так, для глюкозаміну сульфату вона становить 26% при пероральному вживанні і 95% при парентеральному [70]. Дані щодо біодоступності хондрітину при парентеральному введенні відсутні [25].

Тому ін'єкційні форми хондропротекторів є більш універсальними, позаяк можуть бути використані як у рамках ініціальної терапії ОА для індукції ремісії, так і для систематичного застосування у лікуванні захворювання.

Одним із ін'єкційних представників групи SYSADOA є оригінальний біотехнологічний препарат Алфлутоп [21], який складається з 0,1 г стандартизованого очищеного (знежиреного і депротейнізованого) біоактивного екстракту чотирьох видів морських риб і містить [40]:

- глікозаміноглікани, гіалуронову кислоту, хондритин-6-сульфат, хондрітин-4-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат;
- високомолекулярні поліпептиди (з малою молекулярною масою);
- вільні амінокислоти, цукор, міоїнотол;
- сполуки групи гліцерофосфоліпідів, в основний склад яких крім азоту і сірки входять гліцерин і фосфор;
- мікроелементи: Na⁺, K⁺, Fe²⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Cu²⁺, Mn⁺, Zn⁺;
- допоміжні речовини: стабілізатори і консерванти (вода дистильована і фенол) [40].

Алфлутоп, як оригінальний препарат групи SYSADOA, володіє низкою підтверджених дослідженнями властивостей та має багатоконпонентну дію, зокрема антигіалуронідазну активність, стимулює синтезу гіалуронової кислоти (ГК), впливає на метаболізм хондроцитів, стимулює синтез макромолекул матриксу [12, 17], покращує проліферативний статус хондроцитів [12].

Відомі публікації, які свідчать про антиоксидантну активність Алфлутопу [36]. У дослідженнях продемонстровано, що препарат Алфлутоп індукує інгібування активних форм кисню шляхом зниження вмісту внутрішньоклітинного пероксид-аніону на 32% (підвищуючи антиоксидантну активність) і пероксиду водню на 52% (знижуючи оксидативний стрес) порівняно з контрольною групою [36, 60].

У дослідженнях L. Olariu та співавторів (2016) вивчено антиоксидантну активність препарату Алфлутоп і встановлено, що при ОА різко стимулюється продукування супероксидного аніону і пероксиду водню, що викликає виражену експресію активних форм кисню у поєднанні зі зростанням рівня прозапальних цитокінів та протеазної активності. Каталазна асоціація посилює захисний ефект як за рахунок більш швидкого усунення перекису водню, так і блокування її розпаду. Підвищення SOD в присутності препарату Алфлутоп індукує інгібування окисного стресу, пов'язаного із супероксидними аніонами, з урахуванням його ролі в ланцюзі активації агресивних сполук окисного стресу. [36, 59, 60, 61]. Також L. Olariu зазначає, що цитокіни, які продукуються запальними клітинами, індукують синовіальне запалення і руйнування суглобів при ревматоїдному артриті [39, 46, 69].

Прозапальні цитокіни здатні індукувати апоптоз, тоді як IL-4 як протизапальний цитокін може пригнічувати дію IL-1 α і фактор некрозу пухлин альфа (TNF- α) на вироблення NO і проліферацію хондроцитів [39, 53]. Катаболізм хряща, ураженого ОА, включає дію прозапальних цитокінів, таких, як інтерлейкіну-1 (IL-1) і TNF- α [39]. IL-6 у комбінації з IL-1 сприяє деградації колагену в хрящі [39, 59].

Алфлутоп зменшує, зокрема, вивільнення IL-6 в людських хондроцитах, стимульованих за допомогою IL-1 β , що попереджає або уповільнює прогресування запального каскаду. Коли людські хондроцити стимулюються за допомогою TNF- α , Алфлутоп уповільнює вивільнення інтерлейкінів IL-6 і IL-8, основних модуляторів прогресування гострої фази запалення, здійснюючи значний протизапальний ефект на ці класичні шляхи. In vitro модуляція цих важливих медіаторів запалення підтверджує дію Алфлутопу для відновлення фізіології хряща за допомогою дії антицитокінів [39, 62].

Разом з тим, Алфлутоп, знижуючи рівень прозапальних цитокинів, не впливає на рівень простагландинів, що важливо для пацієнтів із гастропатологією, яка досить часто має місце у хворих із захворюваннями опорно-рухового апарату внаслідок тривалого використання НПЗП для зменшення больового синдрому.

Клінічна ефективність препарату підтверджена численними клінічними дослідженнями з різним ступенем доказовості.

Так, у дослідженні В.Н. Дроздова взяли участь 20 пацієнтів із остеоартрозом колінних та кульшових суглобів, у яких на тлі застосування НПЗП виникли ураження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, що були клінічно та ендоскопічно підтверджені. Протягом 20 днів пацієнти отримували Алфлутоп внутрішньом'язово та відповідне лікування НПЗП-гастропатій, усім обстежуваним пацієнтам було відмінено НПЗП. Результати лікування остеоартрозу оцінювали за динамікою суглобового синдрому за допомогою візуальної аналогової шкали та за індексом WOMAC. Результати лікування гастропатії оцінювали за динамікою клінічних симптомів: болю, печії, диспепсії та за даними клініко-ендоскопічного дослідження.

На тлі проведеного лікування Алфлутопом відзначалася хороша позитивна динаміка клінічного перебігу остеоартрозу – у хворих достовірно зменшився больовий синдром як за ВАШ, так і за індексом WOMAC, значно збільшилася активність рухів у суглобах, зменшилися труднощі у виконанні повсякденних справ. На тлі застосування противиразкової терапії у пацієнтів із НПЗП-гастропатіями та остеоартрозом, які приймали Алфлутоп, відзначалося значне клінічне покращення. До 4–7-го дня лікування у хворих констатовано зникнення клінічних симптомів, а до 14-го дня терапії відбулося загоєння дефектів слизової оболонки шлунка.

Отже, Алфлутоп не тільки не викликав гастропатій, а навіть поліпшував клінічну ефективність противиразкової терапії. Можливими механізмами такого позитивного ефекту можуть бути збільшення необхідної для епітелізації гіалуронової кислоти, вміст якої при застосуванні Алфлутопу підвищується, зміна рівня гастропротективних простагландинів і неспецифічний репаративний і біостимулювальний вплив Алфлутопу. На тлі вживання НПЗП відбувалося достовірне зниження рівня простагландинів E2 і F2a, саме цей механізм і є провідним у виникнення НПЗП-гастропатії. Під час застосування Алфлутопу не відбувалося зменшення рівня простагландинів, а навіть зазначалося їхнє недостовірне, проте збільшення синтезу у слизовій оболонці шлунка [29].

Досліджуючи ефективність застосування Алфлутопу при остеохондрозі поперекового відділу хребта у пацієнтів із синдромом хронічного болю у спині В.Н. Ходирев та Л.Г. Голікова пацієнтам основної групи призначили Алфлутоп по 1 мл внутрішньом'язово щоденно по 2 курси з інтервалом 6 міс і НПЗП при потребі, а в контрольній групі НПЗП був єдиним медикаментозним засобом при люмбалгії. Пацієнти обох груп обстежувалися на початку дослідження, перед і після кожного курсу лікування Алфлутопом.

У комплекс клінічного обстеження для порівняння ефективності лікування в обох групах, крім оцінювання загального стану та лабораторних показників, входили й інструментальні обстеження:

- рентгенографія поперекового відділу хребта у двох проєкціях, при необхідності з функціональними пробами;
- оцінка болю за візуальною аналоговою шкалою;
- оцінка рухової активності за тестом Томаєра;
- індекс хронічної непрацездатності по Вадделю.

Динамічне спостереження за величиною тесту Томаєра продемонструвало зниження цього показника у межах кожного курсу лікування та ступенеподібне зменшення об-

меження згинання хребта протягом всього періоду спостереження, після 2-го курсу лікування Алфлутопом зазначений показник зменшився у 3,6 разу, що перевищило очікування дослідників. Оцінюючи працездатність пацієнтів обох груп по Вадделю, дійшли висновку, що в групі з використанням Алфлутопу об'єм рухової активності пацієнтів зріс у 2,0–2,5 разу порівняно з вихідними показниками, а ступенеподібне зниження цього індексу спостерігалось як у порівнянні із вихідними показниками, так і з контрольною групою.

Крім того, протягом 12 міс спостереження суттєво змінився режим вживання НПЗП. В основній групі після 2-го курсу лікування Алфлутопом від застосування НПЗП повністю відмовились 42,9% пацієнтів, інші хворі перейшли на епізодичне приймання за потреби, тоді як у контрольній групі лише 5,6% осіб повністю відмовились від вживання НПЗП, 38,9% перейшли на епізодичний прийом, решта пацієнтів зберігали постійне застосування препаратів. Зменшення частоти вживання НПЗП є особливо важливим при коморбідному перебігу захворювань опорно-рухового апарату з патологією шлунково-кишкового тракту, зокрема у пацієнтів із гастропатіями [42].

Ефективність і безпечність застосування препарату Алфлутоп у пацієнтів із болем у нижній частині спини вивчалась і С.Г. Согово у 2016 році. Автором було встановлено, що паравертебральне внутрішньом'язове введення натурального хондропротекторного препарату Алфлутоп достовірно покращує ефективність терапевтичного лікування при виникненні болю [8, 40].

О.С. Левін у 2015 році наводить дані дворічного спостереження за пацієнтами, які після участі у дослідженні ефективності Алфлутопу продовжували регулярно приймати препарат або припиняли його використання. Автором було продемонстровано, що на тлі регулярного введення Алфлутопу (двічі на рік і частіше) відзначалося достовірно більш низька кількість випадків загострень захворювання, ніж у разі відсутності введення хондропротекторів [35, 40].

Результати багатьох робіт Л.К. Гроппа [34] щодо застосування препарату Алфлутоп продемонстрували підвищення концентрації гіалуронової кислоти у синовіальній рідині при його введенні. Слід зазначити, що при внутрішньосуглобовому введенні препарату концентрація підвищувалася більше, ніж при внутрішньом'язовому введенні. При комбінованому (внутрішньом'язовому і внутрішньосуглобовому) введенні Алфлутопу відзначено найбільше підвищення концентрації гіалуронової кислоти [26, 34].

Однак особливої уваги заслуговують результати дворічного багатоцентрового сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого клінічного дослідження з вивчення симптом- і структурно-модифікуючої дії препарату Алфлутоп при гонартрозі, проведеного Л.І. Алексеевою і співавторами [16].

У дослідження були включені 90 хворих на ОА колінного суглоба другої і третьої стадії за класифікацією Kellgren–Lawrence. Пацієнти були рандомізовані на дві групи по 45 осіб у кожній: пацієнти першої групи отримували внутрішньом'язові ін'єкції Алфлутоп по 1 мл курсами по 20 днів з інтервалом 6 міс протягом двох років (усього 4 курсу), хворі другої групи – ін'єкції плацебо (ізотонічний розчин натрію хлориду) за аналогічною схемою. Для супутньої терапії призначали ібупрофен у дозі 600–1200 мг/добу.

Відмінності в абсолютній величині зниження інтенсивності болю за індексом вираженості остеоартрити (WOMAC) між групами виявилися достовірними. Достовірне зниження скутості у групі Алфлутопу спостерігалось до третього візиту ($p < 0,001$). Статистично значуще поліпшення якості життя відзначено до шостого візиту тільки в групі Алфлутоп ($p = 0,0045$). Пацієнти основної групи скоротили застосування НПЗП у 79% випадків, скасували їх у 21% випадків. Досто-

вірне уповільнення звуження суглобової щілини відзначено у хворих, які отримували Алфлутоп, на відміну від пацієнтів, що отримували плацебо ($p=0,0003$). Через 3 міс лікування Алфлутопом виникла тенденція до зменшення рівня маркера деградації хряща С-кінцевих перехресних тепопептидів колагену II типу (СТХ-II). У групі плацебо рівень СТХ-II не змінився. Виходячи з отриманих результатів, автори дослідження зробили висновок щодо структурно-модифікуючої дії Алфлутопу при ОА колінних суглобів [16].

ВИСНОВКИ

Отже, дослідження різних авторів продемонстрували, що основними фармакологічними ефектами препарату Алфлутоп є:

- хондропротективний та регенераторний;
- протизапальний;
- знеболювальний.

Тактика безпального ведення коморбидних больних остеоартритом в практиці сімейного врача: каков выбор?

И.Г. Палий, И.В. Ткачук

Проблема коморбидности признана одной из ключевых в современной мировой медицине, требует учета всех взаимодействующих факторов и рисков и согласованной терапии. Из комплекса коморбидных процессов необходимо выделять кластеры заболеваний, чаще всего сочетающиеся между собой или сопровождающие другие заболевания, в том числе и опорно-двигательного аппарата, широко распространенные, встречающиеся во всех возрастных группах населения и являющиеся лидирующей причиной хронической нетрудоспособности и существенного снижения качества жизни пациентов. Традиционное лечение болевого синдрома при остеоартрозе заключается в назначении специальной группы лекарственных препаратов – нестероидных противовоспалительных препаратов, которые обладают выраженным положительным лечебным действием, однако имеют достаточно большой спектр нежелательных явлений. Кроме того, в соответствии с современными рекомендациями лечения ОА, среди фармакологических методов ведущее место занимают препараты замедленного действия (SYSADOA), в том числе оригинальный биотехнологический препарат Алфлутоп.

Результаты многих исследований свидетельствуют, что Алфлутоп отличается приемлемым профилем как гастроинтестинальной, так и сердечно-сосудистой безопасности и доказанную клиническую эффективность, что позволяет выбирать его для лечения пациентов с различной коморбидной патологией, наличие которой характерно в частности для лиц пожилого возраста.

Ключевые слова: коморбидность, опорно-двигательный аппарат, остеоартроз, нестероидные противовоспалительные препараты, Алфлутоп.

У результаті розвитку перерахованих вище фармакологічних ефектів відзначається:

- поліпшення функції і рухливості суглоба;
- збільшення товщини хряща суглобової поверхні;
- зменшення дози прийнятих нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП);
- відновлення захисних властивостей слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, порушених вживанням НПЗП;
- поліпшення якості життя хворих із дегенеративно-дистрофічними захворюваннями [36].

Отже, результати багатьох експериментальних і клінічних досліджень доводять, що Алфлутоп є ефективним препаратом для лікування остеоартриту, має прийнятний профіль як гастроінтестинальної, так і серцево-судинної безпеки. Це дозволяє обирати його для призначення пацієнтам з різною коморбідною патологією, наявність якої характерна, зокрема, для осіб похилого віку.

Tactics of safe management of comorbid patients with osteoarthritis in the practice of a family doctor: what is the choice?

I.G. Paly, I.V. Tkachuk

The problem of comorbidity is recognized as one of the key in modern world medicine, it requires consideration of all interacting factors and risks and coordinated therapy. From a complex of comorbid processes, it is necessary to distinguish clusters of diseases, most often combined with each other or accompanying other diseases, including the musculoskeletal system, widespread, occurring in all age groups of the population and being the leading cause of chronic disability and a significant reduction in the quality of life of patients. Traditional treatment of pain in osteoarthritis is the appointment of a special group of drugs - non-steroidal anti-inflammatory drugs, which have a pronounced positive therapeutic effect, but have a fairly large range of adverse events. In addition, in accordance with modern guidelines for the treatment of OA, among the pharmacological methods, the leading place is occupied by delayed-acting drugs (SYSADOA), including the original biotechnological drug Alflutop.

The results of many studies show that Alflutop has an acceptable profile of both gastrointestinal and cardiovascular safety and proven clinical efficacy, which allows it to be chosen for the treatment of patients with various comorbid pathology, which is characteristic of elderly people in particular.

Key words: comorbidity, musculoskeletal system, osteoarthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Alflutop.

Сведения об авторах

Палий Ирина Гордеевна – Кафедра внутренней и семейной медицины Винницкого национального медицинского университета имени М.И. Пирогова МЗ Украины, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (067) 900-87-86

Ткачук Инна Викторовна – Кафедра внутренней и семейной медицины Винницкого национального медицинского университета имени М.И. Пирогова МЗ Украины, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волошина Л.О., Сміян С.І. Остеоартроз, полі- та коморбідність: вікові, гендерні, прогностичні й лікувально-профілактичні аспекти: дані трирічного проспективного дослідження // Український ревматологічний журнал. – № 4 (66). – 2016. – С. 51–57.
2. Деримедвідь Л.В. Роль препаратів, що впливають на метаболізм хряща, при комплексній терапії // Журнал «Сімейна медицина». Неврологія. – 2016. – № 2 (64). – С. 39–42.
3. Коваленко В.М. Коморбідність і шляхи раціональної фармакотерапії в ревматології // Укр. ревматол. журн. – 2014. – № 2 (56). – С. 12–13.
4. Коваленко В.М., Борткевич О.П. Остеоартроз: Практик. настаново. 3-те вид., доп., зі змін. – К.: МОПІОН. – 2010. – 608 с.
5. Коваленко В.М., Шуба Н.М. Національний підручник з ревматології. – К.: Моріон. – 2013. – 672 с.
6. Сміян С.І. Остеоартроз колінних суглобів: сучасний стан проблеми // Острые и патологические состояния

- в практике врача. – 2011. – № 3. – С. 12–15.
7. Сміян С.І., Маховська О.С. Стратифікація кардіоваскулярного ризику у хворих на остеоартроз і подагру // Укр. ревматол. журн. – 2012. – № 3. – С. 108–109.
8. Сова С.Г. Алфлутоп у лікуванні больових синдромів в області спини / С.Г. Сова // Здоров'я України. – 2016. – № 7 (380). – С. 40–41.
9. Фадєєнко Г.Д., Гріднєв О.Є., Несен А.О. та ін. Коморбідність і високий

- кардіоваскулярний ризик – ключові питання сучасної медицини // Укр. терапевт. журн. – 2013. – № 1. – С. 102–107.
10. Фадєєнко Г.Д., Несен А.О. Коморбідність та інтегративна роль терапії внутрішніх хвороб // Укр. терапевт. журн. – 2015. – № 2. – С. 7–15.
11. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Кістково-м'язові порушення у практиці інтерніста – діагностика, підходи до лікування // Лечащий врач. – № 12. – 2017. – С. 3–11.

12. Шуба Н.М. Сучасний погляд на патогенез остеоартрозу та вибір ефективних симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів з погляду останніх рекомендацій / Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Дубкова А.Г., Хамбір Т.С., Крилова А.С., Гуленко О.І. // Ліки України. – № 1 (217). – 2018. – С. 8.
13. Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Тарасенко Т.М., Крилова А.С. Нові аспекти патогенезу остеоартрозу та шляхи його корекції / Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Тарасенко Т.М., Крилова А.С. // Український ревматологічний журнал. – 2012. – № 1 (47). – С. 51–58.
14. Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Хамбір Т.С. Вивчення ефективності та безпеки екстракту кореня імбиру в лікуванні хворих з гонартрозом // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2016. – № 5 (6). – С. 116–122.
15. Яременко О.Б., Федьков Д.Л. Рациональний підхід у виборі нестероїдних протизапальних препаратів для лікування хворих на остеоартроз // Український медичний часопис. – № 6 (104). – 2014. – С. 61–66.
16. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и соавт. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптома и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2. Оценка структурно-модифицирующего действия препарата // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52, № 2. – С. 174–177.
17. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. / Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптома и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1. Оценка симптомомодифицирующего действия препарата // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 51 (5). – С. 532–538.
18. Барсук А.Л. Современные аспекты фармакотерапии остеоартроза: хондропротекторы для местного и перорального применения // Русский медицинский журнал. – 2013. – № 6. – С. 346.
19. Барсуков В.Н. К вопросу о причинах и последствиях демографического старения населения // Альманах современной науки и образования. – 2014. – № 7 (85). – С. 31–34.
20. Батутина А.М., Остроумова О.Д., Зыкова А.А. Лекарственные взаимодействия: существуют ли «идеальные» лекарственные средства для использования в условиях полипрагмазии? // Рус. мед. журн. – 2003. – № 21. – С. 1152–1157.
21. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Современные возможности патогенетической терапии остеоартрита на молекулярно-клеточном уровне // РМЖ, Ревматология. – № 1. – 2017. – С. 3–11.
22. Беляев Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности: Моногр. 9-е изд., перераб. и доп. РИО ИГМАПО. – 2014. – Иркутск. – 308 с.
23. Вовк Е.И. Остеоартрит в общей практике: лечим боль или болезнь? // Consilium Medicum. – 2015. – № 9. – С. 88–96.
24. Головач И.Ю. Остеоартрит: фундаментальные и прикладные аспекты этиопатогенеза заболевания. Ничего не стоит на месте // Украинський ревматологічний журнал. – 2014. – № 2 (56). – С. 4–11.
25. Голубев Г., Кригштейн О. Молекулярная патология остеоартроза как основа для создания патогенетически обоснованной структурно-модифицирующей терапии // Междунар. журнал мед. практики. – 2005. – № 2. – С. 30–38.
26. Гроппа Л., Мынзату И., Карасова М. и др. Эффективность Алфлутопа у больных деформирующим остеоартрозом // Клиническая ревматология. – 1995. – № 3. – С. 20–22.
27. Данилов А.Б., Жаркова Т.Р., Ахмеджанова Л.Т. Анальгетические свойства препарата Алфлутоп в лечении хронической боли в спине / А.Б. Данилов, Т.Р. Жаркова, Л.Т. Ахмеджанова // Consilium Medicum. Приложение «Неврология/ревматология». – 2010. – № 1. – С. 56–59.
28. Деримедведь Л.В., Хижняк В.М., Зивзах М.В. Межлекарственные взаимодействия как фактор риска врачебных ошибок // Клінічна фармація: 20 років в Україні: Матеріали Нац. конгр., 21–22 березня 2013 р. – Харків. – С. 325–327.
29. Дроздов В.Н. Применение Алфлутопа у больных остеоартрозом с гастропатией, развившейся на фоне лечения НПВП / В.Н. Дроздов, Е.В. Коломиец // Фарматека. – 2005. – № 20. – С. 16–21.
30. Зонина Е.В. Остеоартроз. Выбор безопасной тактики лечения пациента с коморбидностью // Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. – 2014. – № 3 (56). – С. 33.
31. Зоткин Е.Г., Шкиреева С.Ю. Особенности ведения пациентов с остеоартрозом в первичном звене здравоохранения // Регуляр. выпуски «РМЖ». – 2012. – № 34. – С. 1665.
32. Игнатов Ю.Д., Кукуев В.Г., Мазуров В.И. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. – М.: ГЭОТАР-Медиа, – 2010. – С. 76.
33. Каратеев А.Е., Журавлева М.В., Алексеев В.В. и др. Кетопрофен: удовлетворенность лечением и оценка нежелательных явлений // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – Т. 22, № 4. – С. 23–30.
34. Коршунов Н.И. Хондропротективная терапия больных остеоартрозом // ФАРМАТЕКА. – 2008. – № 12. – С. 1–7.
35. Левин О.С. Как предупредить хронизацию боли в спине: роль хондропротекторов / О.С. Левин // Consilium Medicum. – 2015. – № 17 (2). – С. 75–78.
36. Мамчур В.И., Носивец Д.С. Фармакологические свойства и клиническая эффективность препарата Алфлутоп при лечении патологии опорно-двигательного аппарата // Травма. – 2018. – Т. 19, № 1. – С. 6–12.
37. Мамчур В.И., Носивец Д.С., Налетов С.В. Безопасность симптоматического лечения пациентов с болевым синдромом различного генеза комбинированным болеутоляющим средством Фаниган / В.И. Мамчур, Д.С. Носивец, С.В. Налетов [и др.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2017. – Т. 53, № 2. – С. 92–98.
38. Наумов А.В., Ткачева О.Н. Применение глюкозамина сульфата у пациентов с остеоартритом и коморбидностью при наличии высокого риска осложнений, связанных с НПВП. // Терапевтический архив. – 2018. – № 5. – С. 81–87.
39. Олару Л., Димитриу Б., Эне Д., Павлов А., Пятигорская Н., Росою Н. Изменение In Vitro механизмов остеоартрита с помощью препарата Алфлутоп® // Вестник биологических наук. – 2017. – Т. 6, № 1. – С. 82–99.
40. Опрышко В.И., Носивец Д.С. Системный обзор международных исследований по применению Алфлутопа в комплексной фармакотерапии болевого синдрома в области спины / Міжнародний неврологічний журнал. – 2018. – № 1 (95). – С. 2–7.
41. Поворознюк В.В. Боль в нижней части спины. Распространенность, причины, механизмы развития и особенности диагностики / В.В. Поворознюк // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2011. – № 1 (01). – С. 7–14.
42. Ходырев В.Н., Голикова Л.Г. Клиническая эффективность Алфлутопа при остеохондрозе позвоночника // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 2 (43). – С. 33–36.
43. Цубанова Н.А. Лекарственные взаимодействия, встречающиеся при проведении антигипертензивной терапии. // Семейная медицина. – 2015. – № 3. – С. 115–122.
44. Чистик Т. Коморбидность при остеоартрозе: рациональные подходы к лечению // Новости медицины и фармации. – 2012. – № 17 (430). – С. 23–25.
45. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Остеоартроз: детерминанты боли, подходы к лечению // РМЖ. – 2016. – № 22. – С. 1476–1480.
46. Bellucci F., Meini S., Cucchi P., Catalani C., Nizzardo A., Riva A., Guidelli G.M., Ferrata P., Fioravanti A., Maggi C.A., Synovial fluid levels of bradykinin correlate with biochemical markers for cartilage degradation and inflammation in knee osteoarthritis; Osteoarthritis and Cartilage. – 2013. – Vol. 21. – P. 1774–1780.
47. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain. 2006; (10): P. 287–333.
48. Bruyere O. An algorithm recommendation 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) / O. Bruyere, C. Cooper, J.P. Pelletier [et al.] // Semin Arthritis Rheum. – 2014. – Vol. 44 (3). – P. 253–263.
49. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – From evidence-based medicine to the real-life setting // Semin Arthritis Rheum. – 2016. – m Vol. 45 (4 Suppl). – P. 3–11.
50. DeHaan M., Guzman J., Bayley M. et al. Knee osteoarthritis clinical practice guidelines – how are we doing? // J. Rheumatol. – 2007. – Vol. 34. – P. 2099–2105.
51. Gabriel S.E., Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality and comorbidity of the rheumatic diseases. J. Artr. Res. Ther. – 2009. – 11 (3). – P. 229.
52. Goldring M.B. Roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism / M.B. Goldring, M. Otero, D.A. Plumb, C. Dragomir [et al.] // European Cells and Materials. – 2011. – № 21. – P. 202–220.
53. Guilak F. The role of biomechanics and inflammation in cartilage injury and repair / F. Guilak, B. Fermor, F.J. Keefe, V.B. Kraus [et al.] // Clinical Orthopaedics and Related Research. – 2004. – № 423. – P. 17–26.
54. Imada K., Oka H., Kawasaki D. et al. Anti-arthritis action mechanisms of natural chondroitin sulfate in human articular chondrocytes and synovial fibroblasts. Biol Pharm Bull. – 2010. – 33 (3). – P. 410.
55. Kadam U.T., Croft P.R. (2007) Clinical comorbidity in osteoarthritis: associations with physical function in older patients in family practice. J. Rheumatol., 34: 1899-1904.
56. Kraus V.B., Blanco F.J., Englund M. et al. // Osteoarthritis Cartilage. 2015; 23 (8): 1233-1241.
57. Lauder R.M. Chondroitin sulfate: a complex molecule with potential impacts on a wide range of biological systems.

- Complement Ther Med 2009; 17 (1): 56–62.
58. Ng C.T., Tan M.P. Osteoarthritis and falls in the older person // *Age Ageing*. – 2013. – Vol. 42, № 5. – P. 561–566.
59. Olariu L., Dumitriu B., Buse E., Rosoiu N. The in vitro effect of Alflutop® product on some extracellular signaling factors involved in the osteoarthicular pathology inflammation / L. Olariu, B. Dumitriu, E. Buse, N. Rosoiu // *Analele AOSR*. – 2015. – V. 4, № 2. – P. 7–18.
60. Olariu L., Pyatigorskaya N., Dumitriu B., Pavlov A. [et al.] In vitro chondrorestitutive capacity of Alflutop® proved on chondrocytes cultures / Olariu L., Pyatigorskaya N., Dumitriu B., Pavlov A. [et al.] // *Romanian Biotechnological Letters*. – 2016. – V. 22, № 6. – P. 12047–12053.
61. Olariu L. Original romanian product involved in cellular chondromodulatory mechanisms / L. Olariu, A. Vacaru, N. Pyatigorskaya, A.M. Vacant [et al.] // *Euroinvent medalia de aur. Catalog EUROINVENT*. – 2016. – P. 437.
62. Onyekwelu I. Chondrogenesis, joint formation, and articular cartilage regeneration / I. Onyekwelu, M.B. Goldring, C. Hidaka // *J. Cell. Biochem*. – 2009. – V. 107, № 3. – P. 383–392.
63. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication // *N. Engl. J. Med*. – 2005. – Vol. 353. – P. 487–497.
64. Pavelka K. Glucosamin sulfate and delay of progression of knee osteoarthritis // *Archives internal medicine*. – 2002. – Vol. 162, № 18. – P. 2113–2123.
65. Rainsford K.D. Importance of pharmaceutical composition and evidence from clinical trials and pharmacological studies in determining effectiveness of chondroitin sulphate and other glycosaminoglycans: a critique. *J Pharm Pharmacol* 2009; 61 (10): 1263-70.
66. Ravi B., Croxford R., Austin P.C. et al. The relation between total joint arthroplasty and risk for serious cardiovascular events in patients with moderate-severe osteoarthritis: propensity score matched landmark analysis // *BMJ*. – 2013. – Vol. 347. – P. 6187
67. Roberts E.R., Green D., Kadam U.T. Chronic condition comorbidity and multidrug therapy in general practice populations: a cross-sectional linkage study // *BMJ Open*. – 2014. – Vol. 4, № 7. – P. 429.
68. Sandell L.J. Articular cartilage and changes in arthritis: cell biology of osteoarthritis / L.J. Sandell, T. Aigner // *Arthritis Research & Therapy*. – 2001. – № 3. – P. 107.
69. Schuerwegh A.J., Dombrecht E.J., Stevens W.J., Van Offel J.F., Bridts C.H., De Clerck L.S., (2003), Influence of pro-inflammatory (IL-1α, IL-6, TNF-α, IFN-γ) and anti-inflammatory (IL-4) cytokines on chondrocyte function, OsteoArthritis and Cartilage, *Biomechanics and Cartilage Inflammation*, 11, 681-687.
70. Setnikar I., Rovati L.C. Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate // *Arzneimittel-Forsch*. – 2001. – V. 51. – P. 699–725.
71. Setnikar I., Cereda R., Pacini A. et al. Antireactive properties of glucosamine sulfate // *Arzneimittel-Forsch Drug Research*. – 1991. – V. 42. – P. 157–161.
72. Sturmer T., Brenner H., Koenig W. et al. Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C reactive protein // *Ann. Rheum. Dis*. – 2004. – Vol. 63. – P. 200–205.
73. Uhlig K., Left B., Kent D. et al. (2014) A framework for crafting clinical practice guidelines that are relevant to the care and management of people with multimorbidity *J. Gen. Intern. Med.*, 29(4): 670-679.
74. Volpi N. Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers. *Osteoarthr Cartil* 2003; 11 (6): 433-41.
75. Volpi N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf) and its constituents in healthy male volunteers. *Osteoarthr Cartil* 2002; 10 (10): 768-77.
76. Volpi N. Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity. *J Pharm Pharmacol* 2009 poky; 61 (10): 1271-80.
77. Wallace E., Salisbury C., Guthrie B. et al. (2015) Managing patients with multimorbidity in primary care. *BMJ*, January: 27-30;
78. Weiss C.O., Varadhan R., Puhan M.A. et al. (2014) Multimorbidity and evidence generation. *J. Gen. Intern. Med.*, 29(4): 653-660.
79. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. 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 // *Osteoarthr. Cartil*. – 2010. – Vol. 18 (4). – P. 476–499.

Статья поступила в редакцию 22.02.2019