

# Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата

Л.И. Алексеева<sup>1</sup>, Е.П. Шарапова<sup>1</sup>, Е.А. Таскина<sup>1</sup>, Н.В. Чичасова<sup>2</sup>,  
Г.Р. Имаметдинова<sup>2</sup>, Н.А. Шостак<sup>3</sup>, Н.Г. Правдюк<sup>3</sup>, Л.Н. Денисов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБГУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Россия; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», Москва, Россия  
<sup>1</sup>115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;  
<sup>2</sup>119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;  
<sup>3</sup>119997, Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia;  
<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; <sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia  
<sup>1</sup>Kashirskoe Shosse, 34A, Moscow, 115522 Russia;  
<sup>2</sup>Trubetskaya Str., 8, Bld. 2, Moscow, 119991 Russia; <sup>3</sup>Ostrovityanova Str., 1, Moscow, 119997 Russia

**Контакты:** Людмила Ивановна Алексеева  
alekseeva@iramn.ru

**Contacts:**  
Lyudmila Alekseeva  
alekseeva@iramn.ru

Поступила 10.02.14

**Цель** – оценить симптом- и структурно-модифицирующее действие препарата алфлутоп по сравнению с плацебо (ПЛ) у пациентов с остеоартрозом (ОА) коленных суставов.

**Материал и методы.** В исследование включены 90 больных ОА коленного сустава (по критериям Ассоциации ревматологов России), 2–3-й стадии по Kellgren–Lawrence, с оценкой боли при ходьбе  $\geq 40$  мм по визуальной аналоговой шкале; подписавшие информированное согласие. Пациенты были рандомизированно разделены на две группы: группа 1 (n=45) получала внутримышечные 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) – инъекции ПЛ (изотонический раствор натрия хлорида) по той же схеме. В качестве сопутствующей терапии назначался ибупрофен в дозе 600–1200 мг/сут. Для оценки структурно-модифицирующего действия алфлутопа в начале и конце исследования выполняли рентгенографию коленных суставов, определяли уровень биохимических маркеров (СТХ-II и СОМР) в начале, через 3 мес и в конце исследования. Статистический анализ проведен с использованием пакета данных Statistica 10.

**Результаты.** Через 2 года наблюдения отрицательная динамика достоверно реже выявлялась в группе больных, получавших алфлутоп, по сравнению с группой ПЛ (6,1 и 38,4% соответственно). Достоверное замедление сужения суставной щели отмечено у больных, находившихся на терапии алфлутопом, в отличие от больных, получавших ПЛ (балльная оценка медиальной щели, критерий Уилкоксона;  $p=0,0003$ ). Увеличение размеров остеофитов наблюдалось у 72% больных, получающих ПЛ, и только у 27% пациентов на фоне лечения алфлутопом (медиальные и латеральные остеофиты бедренной кости, критерий Уилкоксона;  $p=0,0078$ ; медиальные и латеральные остеофиты большеберцовой кости, критерий Уилкоксона;  $p=0,0001$  и  $p=0,0039$  соответственно). Нарастание субхондрального остеоэксclerosis тоже чаще определялось в группе ПЛ (критерий Мак-Немара;  $p=0,0313$ ). Уровень маркера деградации хряща СТХ-II имел тенденцию к снижению через 3 мес лечения алфлутопом, которая сохранялась до конца исследования, что свидетельствует об уменьшении деградации суставного хряща. В группе ПЛ уровень СТХ-II не менялся. Обнаружена тенденция к увеличению уровня маркера деградации хряща СОМР в группе ПЛ.

**Заключение.** На основании двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования доказан структурно-модифицирующий эффект алфлутопа при ОА коленных суставов. Алфлутоп замедляет рентгенологическое прогрессирование ОА коленных суставов: сужение суставной щели и рост остеофитов – и уменьшает деградацию матрикса суставного хряща.

**Ключевые слова:** остеоартроз коленных суставов; слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование; алфлутоп; плацебо.

**Для ссылки:** Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):174–177.

## A MULTICENTER, BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE SYMPTOM- AND STRUCTURE-MODIFYING EFFET OF ALFLUTOP IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS. REPORT 2: THE ASSESSMENT OF THE STRUCTURE-MODIFYING EFFECT OF THE DRUG

L.I. Alekseeva<sup>1</sup>, E.P. Sharapova<sup>1</sup>, E.A. Taskina<sup>1</sup>, N.V. Chichasova<sup>2</sup>,  
G.R. Imametdinova<sup>2</sup>, N.A. Shostak<sup>3</sup>, N.G. Pravdyuk<sup>3</sup>, L.N. Denisov<sup>1</sup>

**Objective.** To evaluate the symptom- and structure-modifying effect of Alflutop compared to placebo (PL) in patients with knee osteoarthritis (OA).

**Material and methods.** The study included 90 patients with knee OA (according to the criteria of the Russian Association of Rheumatologists) at the stage 2–3 (according to the Kellgren–Lawrence scale); pain score when walking  $\geq 40$  mm (assessed using the visual analog scale). All the patients provided an informed consent. The patients were randomly divided into two groups: group 1 (n=45) received an intramuscular injection of 1 mL Alflutop for 20 days with 6-month intervals for 2 years (a total of 4 courses for 2 years); group 2 (n=45) received an injection of PL (isotonic sodium chloride solution) in the same way. Ibuprofen at a dose of 600–1200 mg/day was administered as con-

comitant therapy. To evaluate the structure-modifying effect of Alflutop, X-ray of the knee joint was performed at the beginning and end of the study; the level of biochemical markers (CTX-II and COMP) was determined at the beginning, after 3 months, and at the end of the study. A statistical analysis was performed using the Statistica 10 software package.

**Results.** After the 2-year follow-up, a statistically significant negative trend was detected less frequently in the group of patients treated with Alflutop compared to the PL group (6.1 and 38.4%, respectively). The statistically significant delay in joint space narrowing was observed in patients who received Alflutop in contrast to patients who received PL (the numerical score of the joint space, the Wilcoxon test;  $p=0.0003$ ). An increase in osteophyte size was observed in 72% of the patients receiving PL, and only in 27% of the patients receiving Alflutop (medial and lateral osteophytes of the femoral bone, the Wilcoxon test;  $p=0.0078$ ; medial and lateral osteophytes of the shin bone, the Wilcoxon test;  $p=0.0001$  and  $p=0.0039$ , respectively). Augmentation of subchondral osteosclerosis was determined more often in the PL group (the McNemar's test;  $p=0.0313$ ). The level of the marker of cartilage degradation CTX-II tended to decrease after 3 months of Alflutop therapy, which has persisted until the end of the study. This indicates a decrease in the articular cartilage degradation. In the PL group, the CTX-II level remained unchanged. A tendency to an increase in the level of the marker of cartilage degradation COMP was found in the PL group.

**Conclusion.** Based on double-blind, placebo-controlled, randomized study, the structure-modifying effect of Alflutop in knee OA has been proved. Alflutop delays the radiographic progression of knee OA, joint space narrowing and osteophyte growth, and reduces the degradation of the articular cartilage matrix.

**Keywords:** knee osteoarthritis; blind, randomized, placebo-controlled study; Alflutop; placebo.

**Reference:** Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskinal EA, et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structure-modifying effect of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Report 2: the assessment of the structure-modifying effect of the drug. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):174–177.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-174-177>

Ведение пациентов с остеоартрозом (ОА) представляет собой сложную задачу и требует комплексного подхода с использованием различных методов немедикаментозного воздействия, лекарственных препаратов, а в некоторых случаях и хирургического вмешательства. Выбор способа лечения определяется целым рядом факторов, среди которых основное значение имеют выраженность боли и воспалительной реакции, функциональная недостаточность, степень структурных изменений, возраст больного и наличие сопутствующих заболеваний. В настоящее время терапия ОА направлена не только на уменьшение боли и улучшение функции суставов, но и на замедление прогрессирования заболевания, предотвращение инвалидности и, в конечном счете, улучшение качества жизни.

В настоящее время ведутся дальнейшие исследования, появляется большое количество новой информации о различных методах лечения ОА, особенно это касается разработок терапевтических препаратов, действие которых направлено на определенные патогенетические механизмы заболевания, обуславливающие прогрессирование болезни на клиническом и молекулярном уровнях. Все эти данные позволяют надеяться, что и в борьбе с ОА можно будет добиться таких же успехов, какие уже достигнуты при других ревматических болезнях.

**Цель** настоящего исследования заключалась в оценке симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп по сравнению с плацебо (ПЛ) у пациентов с гонартрозом. В настоящем сообщении представлены данные по оценке структурно-модифицирующего действия алфлутопа.

### Материал и методы

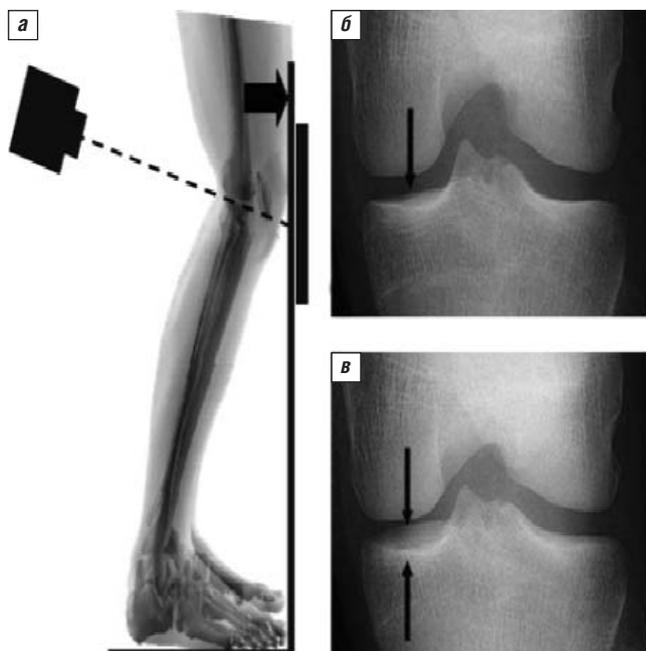
В двойное слепое плацебоконтролируемое двухгодичное исследование были включены 90 больных обоего пола (9 мужчин и 81 женщина) с ОА коленного сустава 2–3-й стадии по Kellgren–Lawrence. Критерии включения и исключения, схема лечения представлены в сообщении 1. Для оценки структурно-модифицирующего действия алфлутопа в начале и в конце исследования выполняли рентгенографию коленных суставов, определяли уровень биохимических маркеров (CTX-II и COMP) перед началом лечения, через 3 мес терапии и в конце исследования. Статистический анализ проведен с использованием пакета данных Statistica 10.

Рентгенографию коленных суставов выполняли на аппарате EDR-750В фирмы Medocor (напряжение 48–50 кВ, сила тока 150 мА, время экспозиции 0,8 с) по модифицированной авторской методике, объединяющей элементы методики по Buckland–Wright и Lyon Schuss [2, 3]. Исследования проводились в отделении лучевой диагностики НИИР им. В.А. Насоновой. Для унифицированного положения исследуемого сустава использовали дополнительное оборудование SinaFlexer, предназначенное для фиксации нижней конечности и соответственно, исследуемого сустава в унифицированном полусогнутом положении под фиксированным углом в 20° (Schuss position). Вес тела равномерно распределялся между обеими нижними конечностями (см. рисунок). Все снимки расшифровывались слепым методом относительно препаратов и пациентов. Стадия гонартроза определялась по классификации J. Kellgren и J. Lawrence 1957 г. в начале и в конце исследования с учетом ширины суставной щели, наличия и выраженности субхондрального остеосклероза и размера медиальных и латеральных остеофитов на краях суставных поверхностей костей, субхондральных кист.

Уровень биохимических маркеров (CTX-II и COMP) оценивали методом иммуноферментного анализа перед началом лечения, через 3 мес терапии и в конце исследования (через 2 года). Определяли уровень маркера CTX-II (Carboxyterminal cross-linking telepeptide of bone collagen) отражающий деградацию суставного хряща, и олигомерного матриксного белка хряща – COMP (Cardilage oligomeric protein). Использовались коммерческие наборы: для COMP – BioVendor, (Чехия); для CTX-II – Immunodiagnostic-Systems (Великобритания).

### Результаты

Динамика рентгенологических изменений определялась по балльной оценке медиальной щели коленного сустава, медиальным и латеральным остеофитам бедренной кости и большеберцовой кости, субхондральному остеосклерозу. При сравнении рентгенограмм в начале и в конце исследования, т. е. через 2 года наблюдения, оказалось, что отрицательная динамика достоверно реже выявлялась в группе больных, получавших алфлутоп, по сравнению с группой ПЛ (6,1 и 38,4% пациентов соот-



Положение исследуемого сустава согласно модификации авторской методики Buckland–Wright (а–в)

ответственно). Достоверное замедление сужения суставной щели отмечено у больных, находившихся на терапии алфлутопом, в отличие от больных, получавших ПЛ: 11,8% против 42,5% (по балльной оценке медиальной щели, критерий Уилкоксона;  $p=0,0003$ ). Динамика изменений коснулась и остеофитов. Так, увеличение размеров остеофитов наблюдалось у 72% больных в группе ПЛ и только у 27% пациентов на фоне лечения алфлутопом (медиальные и латеральные остеофиты бедренной кости, критерий Уилкоксона;  $p=0,0078$ ; медиальные и латеральные остеофиты большеберцовой кости, критерий Уилкоксона;  $p=0,0001$  и  $p=0,0039$  соответственно). Нарастание субхондрального остеосклероза тоже определялось в группе ПЛ (критерий Мак-Немара;  $p=0,0313$ ). Интересно, что отрицательная динамика чаще наблюдалась у больных с 3-й стадией ОА, особенно это касалось больных, получавших ПЛ: больше чем у половины таких больных имелась отрицательная рентгенологическая динамика.

Уровень маркера деградации хряща СТХ-II имел через 3 мес лечения алфлутопом тенденцию к снижению, которая сохранялась до конца исследования, что свидетельствует об уменьшении деградации суставного хряща. В группе ПЛ уровень СТХ-II не менялся. Обращает на себя внимание увеличение уровня СОМР у больных в группе ПЛ, и, хотя имеется только тенденция к увеличению, это может свидетельствовать о прогрессировании ОА у этих больных. В таблице представлена динамика СТХ и СОМР.

### Обсуждение

В нашей стране алфлутоп для лечения ОА применяется давно, и, хотя за это время накоплен значительный положительный опыт его применения, данные по структурно-модифицирующему действию препарата ограничены.

В двухлетнем открытом рандомизированном исследовании показано влияние алфлутопа на замедление сужения суставной щели при ОА коленных суставов (150 больных) по сравнению с контрольной группой, где у 30% больных наблюдалась отрицательная рентгенологическая динамика [3]. Кроме клинической и рентгенологической оценки до и после лечения определяли уровень ГК, который после двух курсов алфлутопа, проведенных с интервалом в 6 мес, повысился на 15% при внутримышечном введении и на 70% при сочетании внутримышечных и внутрисуставных инъекций.

Достаточно убедительные данные о наличии структурно-модифицирующего действия алфлутопа были получены Н.И. Коршуновым и соавт. [4]. Авторы с помощью магнитно-резонансной томографии коленных суставов оценили динамику изменений суставного хряща и других структур сустава у 49 больных на фоне двух курсов лечения алфлутопом за период 12 мес и показали достоверное увеличение высоты суставного хряща на передней и задней поверхностях головки бедренной кости, отметили тенденцию к увеличению высоты феморопателлярного хряща как с латеральной, так и с медиальной стороны. В группе контроля высота хряща не изменялась или уменьшалась.

Пятилетнее наблюдение и лечение ОА коленных суставов алфлутопом продемонстрировало наличие у препарата структурно-модифицирующего действия: увеличение на одну стадию заболевания и более отмечено в конце исследования всего у 39,1% больных, получавших Алфлутоп, тогда как в группе контроля отрицательная рентгенологическая динамика была обнаружена у 65,4% больных ( $p<0,05$ ) [5]. Автор отметил, что алфлутоп достоверно замедляет рост числа и размеров остеофитов, что было установлено уже после 3 лет лечения, и эта тенденция сохраняется в течение 5 лет.

Мы тоже показали наличие у препарата алфлутоп структурно-модифицирующих свойств, причем в условиях двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования. Рентгенологическая динамика касалась двух основных признаков ОА: сужения суставной щели и изменения числа и размеров остеофитов. Очень важно, что на фоне лечения алфлутопом замедлялось сужение медиального отдела щели, поскольку именно эта локализация является характерной для первичного ОА. Высокодостоверные различия мы получили по влиянию препарата и на остеофиты, которые являются предикторами прогрессирования ОА и в большей степени отражают отрицательную рентгенологическую динамику при ОА. На фоне алфлутопа увеличение размеров

Динамика маркеров деградации хряща

Группа	СТХ-II, нг/ммоль		СОМР, нг/ммоль	
	начало наблюдения	через 2 года	начало наблюдения	через 2 года
Алфлутоп (n=39)	5,6±4,4	4,08±3,1	1206,1±448,8	1391,9±605,4
ПЛ (n=38)	4,4±2,97	4,6±3,6	1397,6±733,1	1674,5±1008,9

остеофитов отмечено только у 27% больных, в то время как в группе ПЛ увеличение размеров остеофитов наблюдалось у 72%. В отличие от предыдущего исследования, данные по влиянию алфлутопа на прогрессирование ОА мы получили уже через 2 года наблюдения, что, скорее всего, связано с различной методологией работ, особенно это касается использования высокоточного метода получения рентгенограмм.

Снижение уровня СТХ-II на фоне терапии алфлутопом тоже подтверждает способность препарата уменьшать деградацию хряща, а следовательно, прогрессирование ОА, причем если влияние на рентгенологическую динамику мы наблюдаем обычно через 1,5–2 года лечения, то снижение уровня СТХ-II наблюдалось уже через 3 мес после начала лечения, что дает нам возможность говорить об эффективности лечения алфлутопом уже в начале терапии. К концу исследования тенденция в группе алфлутопа сохранилась – наблюдалось снижение с 5,6 до 4,08 нг/ммоль. В группе ПЛ уровень СТХ-II не менялся – 4,4 нг/ммоль в начале исследования и 4,6 нг/ммоль через 2 года.

Из данных литературы известно, что повышенные уровни СОМР рассматриваются в качестве предиктора прогрессирования ОА. Судя по нашим данным, гипотетически можно предположить, что повышение его

в группе ПЛ (с 1397,6 до 1647,5 нг/ммоль) может отражать ту самую отрицательную рентгенологическую динамику в группе ПЛ, которую мы получили, хотя для подтверждения таких предположений требуются более представительные выборки больных и проспективные наблюдения.

Таким образом, на основании двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования доказан структурно-модифицирующий эффект алфлутопа при ОА коленных суставов. Алфлутоп замедляет рентгенологическое прогрессирование ОА коленных суставов: сужение суставной щели медиального отдела коленного сустава и рост остеофитов. Алфлутоп уменьшает деградацию матрикса суставного хряща.

#### **Прозрачность исследования**

*Исследование имело спонсорскую поддержку компании «Rompharm». Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

#### **Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

*Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайне исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 – оценка симптом-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):532–8. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. Multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial of the symptom- and structure-modifying effect of alflutop in patients with knee osteoarthritis. communication 1. evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):532–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1545>.
2. Buckland-Wright JC, Wolfe F, Ward RJ, et al. Substantial superiority of semiflexed (MTP) views in knee osteoarthritis: a comparative radiographic study? Without fluoroscopy of standing extended, semiflexed (MTP), and schuss views. *J Rheumatol*. 1999;26(12):2664–74.
3. Buckland-Wright JC, Bradshaw CR. Clinical application of high-defining macrofocal radiography. *Br J Radiol*. 1989;62(735):209–17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1259/0007-1285-62-735-209>.
4. Гроппа Л, Мынзату И, Карасава М и др. Эффективность алфлутопа у больных деформирующим артрозом. Клиническая ревматология. 1995;(3):20–2. [Groppa L, Mynzatu I, Karasava M, et al. Efficiency of alflutop at patients with deforming arthrosis. *Klinicheskaya revmatologiya*. 1995;(3):20–2. (In Russ.)]
5. Коршунов НИ, Марасаев ВВ, Баранова ЭЯ и др. Роль воспаления и оценка хондропротективного действия Алфлутопа у больных с остеоартрозом по данным магнитно-резонансной томографии коленного сустава. Русский медицинский журнал. 2003;11(2):13–20. [Korshunov NI, Marasaev VV, Baranova EYa, et al. Role of an inflammation and assessment of hondroprotektivny action of Alflutop at patients with osteoarthritis according to a magnetic and resonant tomography of a knee joint. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2003;11(2):13–20. (In Russ.)]
6. Светлова МС. Патогенетическое лечение остеоартроза коленных суставов. Современная ревматология. 2012;(3):44–9. [Svetlova MS. Pathogenetic treatment for knee osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2012;(3):44–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2012-745>.