

locarea bacteriană, ceea ce crește susceptibilitatea la infecție, în special PBS. Deficiențele la C3 și C4, deteriorarea clearance-ului mediat de receptorul macrofagic Fcγ al bacteriilor acoperite cu anticorpi și reglarea în jos a exprimării antigenului leucocitelor umane monocitare DR pot contribui, de asemenea, la această apărare modificată [5]. În unele cazuri, un răspuns imun dereglat induce o producție importantă de mediatori inflamatori, ceea ce duce la un răspuns proinflamator excesiv. Acest proces poate conduce la insuficiență renală, insuficiență multiplă de organe și rate de mortalitate ridicate.

Encefalopatia hepatică și intubarea traheală sunt, de obicei, considerate a fi factori de risc pentru dezvoltarea pneumoniei la pacienții cu ciroză. În plus, infecția cu gripă poate crea decompensare hepatică, ducând la pneumonie bacteriană secundară severă la pacienții cu ciroză [8]. În plus, produsele din sânge pe bază de plasmă măresc leziunile pulmonare acute, asociate cu transfuzia, care afectează clearance-ul pulmonar, iar pacienții care primesc aceste produse din sânge sunt predispuși la dezvoltarea pneumoniei.

Concluzii

În concluzie putem menționa că infecțiile bacteriene au un rol semnificativ în decompensarea pacienților cu ciroză hepatică. În ultimele decenii s-au înregistrat progrese importante în controlul infecțiilor bacteriene în ciroza decompensată. Diverse studii clinice controlate, analizate în conformitate cu criteriile stricte ale medicinei bazate pe dovezi, au demonstrat că măsurile profilactice și terapeutice s-au dovedit a fi eficiente în reducerea morbidității și au dus la creșterea supraviețuirii pacienților cu ciroză chiar și în stadiile decompensate [3].

Cu toate acestea, există probleme atât în ceea ce privește depistarea timpurie, terapia, cât și privind profilaxia proceselor infecțioase. Odată cu apariția rezistenței la antibioticele utilizate în mod obișnuit, este nevoie de un control mai strict al administrării antibioticelor la pacienții cirofici. Sunt necesare, de asemenea, cercetări suplimentare regionale, conform antibioticorezistenței fiecărei regiuni în parte.

O atenție deosebită trebuie acordată atunci când se utilizează profilaxia cu antibiotice. Din cauza datelor clinice și paraclinice sărace, pentru diagnosticarea infecțiilor la pacienții cu ciroză hepatică este necesară depistarea noilor markeri paraclinici, care vor ușura diagnosticarea timpurie (de exemplu, studierea disfuncției endoteliale și a insuficienței renale relative).

Bibliografie

1. Borzio M., Salerno F., Piantoni L. et al. *Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study*. In: *Digestive and Liver Disease*, 2001; nr. 33(1), p. 41–48.
2. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M., Valla D.C., Roudot-Thoraval F. *The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data*. In: *J. Hepatol.*, 2013; nr. 58, p. 593–608.
3. Edna Strauss. *The impact of bacterial infections on survival of patients with decompensated cirrhosis*. In: *Annals of Hepatology*, January-February, vol. 13, no. 1, 2014, p. 7-19.
4. Fernandez J., Navasa M., Gómez J. et al. *Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis*. In: *Hepatology*, 2002; nr. 35(1), p. 140–148.
5. Garcia-Tsao G., Wiest R. *Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis*. In: *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, 2004; nr. 18(2), p. 353–372.
6. Gustot T., Durand F., Lebec D., Vincent J.L., Moreau R. *Severe sepsis in cirrhosis*. In: *Hepatology*, 2009; nr. 50(6), p. 2022–2033.
7. Hou M.C., Lin H.C., Liu T.T. et al. *Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial*. In: *Hepatology*, 2004; nr. 39(3), p. 746–753.
8. Tsung-Hsing Hung, Chih-Wei Tseng, Yu-Hsi Hsieh, Kuo-Chih Tseng, Chih-Chun Tsai and Chen-Chi Tsai. *High mortality of pneumonia in cirrhotic patients with ascites*. In: *BMC Gastroenterology*, 2013.
9. Sunil K. Taneja and Radha K. Dhiman. *Prevention and Management of Bacterial Infections in Cirrhosis*. In: *Int. J. Hepatol.*, 2011; nr. 2011: 784540.
10. Zatoński W.A., Sulkowska U., Mańczuk M., Rehm J., Boffetta P., Lowenfels A.B., La Vecchia C. *Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe*. In: *Eur. Addict. Res.*, 2010; nr. 16, p. 193–201. [PubMed]

CZU 616.72-007.248-085+615.276

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ БИОПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРОЗА. ФОКУС НА ПРЕПАРАТЕ АЛФЛУТОП Владимир Васильевич БАДОКИН

Summary

The usage of bioproducts in osteoarthritis treatment. The focus on the Alfutop medication

Basic therapy of osteoarthritis (OA) using preparation which has a composition similar to the hyaline cartilage matrix, is reviewed. This drug has a clear anti-inflammatory and analgesic effect, normalizes the function of affected joints, improves the quality of life of patients, and also has a potential structural-modifying effect. Due to this therapy, the daily requirements in NSAIDs can be significantly reduced. The treatment with this drug is safe, well-tolerated by patients and can be used in OA complex therapy.

Несмотря на многочисленные исследования в области морфологии, изучения структуры и функции хрящевой ткани в норме и при остеоартрозе (ОА), фармакотерапия этого заболевания, его лечение оставляют желать лучшего и редко удовлетворяют как лечащего врача, так и пациента. При ОА пока не получено столь существенного прорыва, как это наблюдается при ревматоидном артрите или спондилоартритах. Это, прежде всего, относится к хондроактивным препаратам, способствующих замедлению прогрессирования ОА.

Эффективность симптом-модифицирующих препаратов медленного действия, ранее называвшихся хондропротекторами, все еще не определена. Безусловно следует продолжать поиск таких средств, которые бы активно воздействовали не только на проявления воспаления при ОА, но также позитивно влияли на обмен суставного хряща и его репарацию. В этом плане заслуживает внимания препарат Алфлутоп.

Алфлутоп является биотехнологическим препаратом, который включает комплекс сбалансированных элементов. В его состав входят: хондроитины (хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат), аминокислоты, миоинозитолфосфаты, соли Na, K, Ca, Mg, Cu, Fe, Mn, Zn, глюконовая кислота, глицерофосфолипидные соединения. Такой состав обеспечивает биологическую и фармакологическую активность этого препарата. Хондроитин сульфаты стимулируют синтез гиалуроновой кислоты, способствуют гидрофобности хрящевой ткани, улучшают микроциркуляцию в субхондральной кости, повышают синтез основного вещества хрящевой ткани – протеогликанов, подавляют NO-апоптоз хондроцитов. Кроме того, они тормозят резорбцию костной ткани, ускоряют процессы ее репарации, понижают потерю кальция и замедляют прогрессирование ОА, а также угнетают действие специфических агентов (металлопротеиназ, провоспалительных цитокинов), способствующих деградации соединительной ткани (эластазы, пептидазы, ИЛ-1) и ингибируют гиалуронидазу, которая уменьшает содержание гиалуроновой кислоты. Дерматансульфат по структуре схож с хондроитин сульфатом и принимает участие в регуляции таких фундаментальных процессов, как рост, развитие, клеточная пролиферация, модулируя активность факторов роста. Кератансульфат секретируется хондроцитами, а при

повреждении ткани или ином патологическом процессе его синтез уменьшается.

Глюкуроновая кислота является предшественницей синтеза гиалуроновой кислоты, а миоинозитолфосфаты выполняют роль важных передатчиков сигнала во внутриклеточных сигнальных каскадах [18, 19]. Что же касается свободных аминокислот и микроэлементов, то они имеют большое значение для обменных процессов в хрящевой ткани [4, 5]. Основным механизмом действия Алфлутопа является стимуляция синтеза гиалуроновой кислоты (ГК) и уменьшение ее деградации за счет снижения активности гиалуронидазы.

Основной функцией ГК, имеющей высокую молекулярную массу, является поддержание надлежащей вязкоупругости синовиальной жидкости. Благодаря этому свойству ГК служит в качестве амортизатора. Вязкость может уменьшаться, а структурная целостность нарушается деполимеризирующим действием гиалуронидазы. Из-за уменьшения размеров молекул вязкость гиалуроновой кислоты снижается. Фрагментированная ГК, напротив, обладает сильными ангиогенными, воспалительными и иммуностимулирующими свойствами.

Ферментативная активность гиалуронидазы при ОА в присутствии препарата Алфлутоп иллюстрируется на рисунке 1. Алфлутоп существенно в большей степени (почти в 3 раза) приводит к ингибированию гиалуронидазы чем глицерризиновая кислота – сильный ингибитор того же фермента [14].

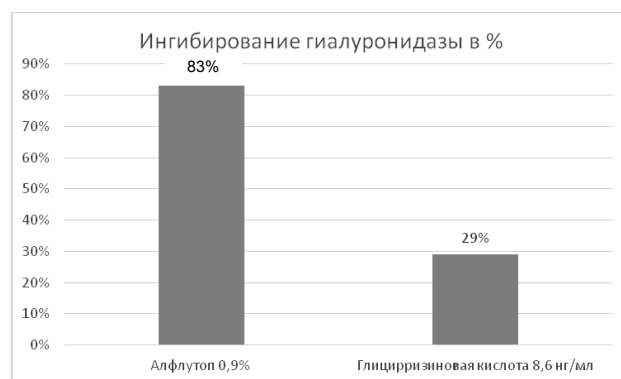


Рисунок 1. Ингибирование гиалуронидазы Алфлутопом и глицерризиновой кислотой

Влияние Алфлутопа на синтез гиалуроновой кислоты имеет важное значение и обосновывает его патогенетическое действие при ОА. Кроме описанных выше функций эта кислота является

также стержнем молекул протеогликана – основы матрикса гиалинового хряща.

Кроме того, препарат стимулирует синтез протеогликанов, подавляет экспрессию металлопротеиназ – одних из основных молекул, способствующих дегенерации хряща. Он обладает обезболивающим действием, снижает выраженность воспаления, способствует уменьшению потребности в НПВП и обладает структурно-модифицирующим действием [8]. Вместе с тем, Алфлутоп обладает ещё и антиоксидантной активностью [7].

Доказательства биологической активности Алфлутопа демонстрируют результаты исследований по оценке механизма его действия и влияния на окислительный стресс, в частности на активные формы кислорода. Активные формы кислорода участвуют в воспалительных процессах путем прямого и непрямого действия. Супероксид-анион имеет прямое деструктивное воздействие на клеточные мембраны. Помимо прямых цитотоксических эффектов, он действует опосредованно благодаря способности индуцировать клеточный синтез таких цитокинов, как ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-8.

Анализируя внеклеточное высвобождение цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и проангиогенного фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) с использованием методов анализа проточной цитометрии (Flow cytometry) было показано, что противовоспалительный эффект *in vitro*, индуцированный препаратом Алфлутоп, осуществляется через механизмы, участвующие в цитокиновой сигнализации на генетическом и фенотипическом уровнях [7]. Провоспалительные цитокины (ИЛ-1 и ФНО- α), синтезируемые активированными синовиоцитами, мононуклеарными клетками или суставным хрящом, значительно усиливают экспрессию генов металлопротеиназ, которые разрушают внеклеточный белковый матрикс. ФРЭС можно рассматривать как аутокринный стимулятор хондроцитов, который опосредованно влияет на основные деструктивные процессы при ОА [7].

При определенных физиологических и патологических условиях кислород может переходить в активные формы, которые участвуют в регуляции различных биологических процессов, включая активацию клеток, пролиферацию, гибель и потенцирование катаболических процессов, свойственных ОА. Окислительный стресс

при ОА приводит не только к дегенерации хряща, но и оказывает косвенное действие, активируя коллагеназы, проферменты и стимулируя регуляцию некоторых генов, кодирующих ферменты, участвующие в деструкции матрикса хряща и продукции цитокинов [8].

Свободные радикалы оказывают различное воздействие на хондроциты, регулируют синтез коллагена и протеогликанов, активно воздействуют на экспрессию цитокинов, активируют матриксные металлопротеиназы, подавляют пролиферацию хондроцитов и способствуют их апоптозу [9, 11]. Доказано, что при ОА активные формы кислорода образуются в избытке в хряще и синовиальной оболочке. Они могут непосредственно окислять нуклеиновые кислоты, транскрипционные факторы, мембранные фосфолипиды, внеклеточные и внутриклеточные компоненты, что приводит к нарушению биологической активности, клеточной гибели и дегенерации белковых структур внеклеточной матрицы [10–12].

Многоязычная биологическая активность Алфлутопа способствует как симптом-модифицирующему, так и структурно-модифицирующему действию при ОА, что было показано в краткосрочных и долгосрочных исследованиях по эффективности этого препарата.

Доказательства симптом-модифицирующего действия Алфлутопа получены в многоцентровом слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном Институтом ревматологии РАН, совместно с ГБОУ ВПО *Первый МГМУ им. И.М. Сеченова*, Москва, и ГБОУ ВПО *РНИМУ им. Н.И. Пирогова*, Москва, Россия [15]. В исследование были включены 90 пациентов с гонартрозом, которые были рандомизированы на две группы: 1-я ($n = 45$) получала внутримышечно инъекции Алфлутопа по 1 мл курсами по 20 дней с 6-месячным интервалом в течение 2 лет (всего 4 курса за 2 года), 2-я ($n = 45$) – инъекции плацебо, при этом использовался изотонический раствор натрия хлорида по той же схеме. В качестве сопутствующей терапии назначали ибупрофен в дозе 600–1200 мг/сут. Длительность терапии составила 2 года. К концу исследования на фоне приема Алфлутопа отмечено достоверно большее снижение боли по WOMAC, чем в группе плацебо. Выявлены достоверные различия между двумя группами по интенсивности боли по WOMAC, которые оказались также достоверными (*рисунок 2*).

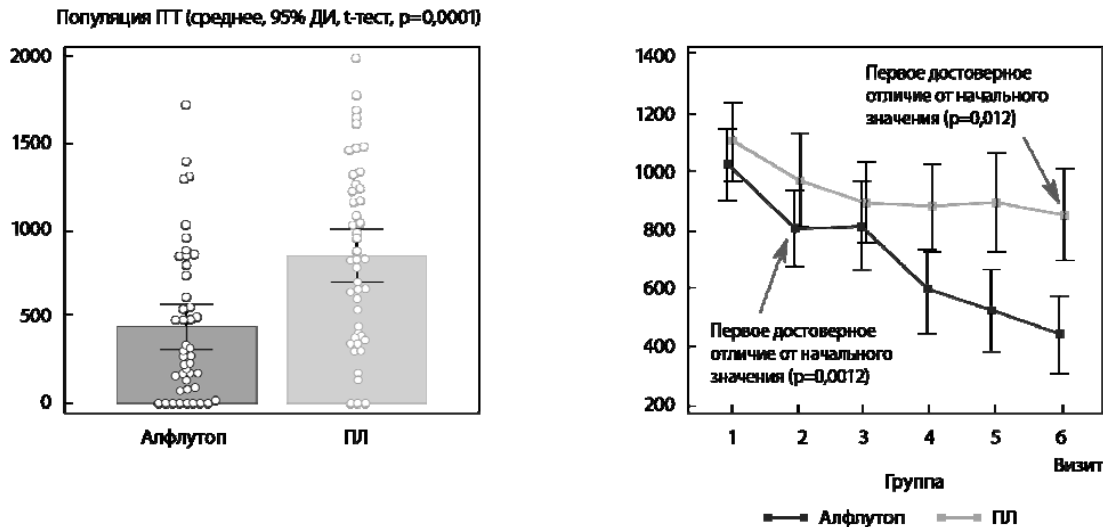


Рисунок 2. Суммарный индекс WOMAC к моменту завершения исследования

Достоверное снижение скованности наблюдалось к третьему визиту в основной группе и отсутствовало в группе плацебо, что в равной степени относилось и к шкале *Функциональная недостаточность* WOMAC. По суммарному индексу WOMAC к концу исследования в группе Алфлутопа достоверное снижение наблюдалось уже ко второму визиту, в группе плацебо – только к четвертому (рисунок 3). Достоверные различия между двумя группами были и по таким показателям, как качество жизни по опроснику EQ-5D и шкале «общая оценка здоровья».

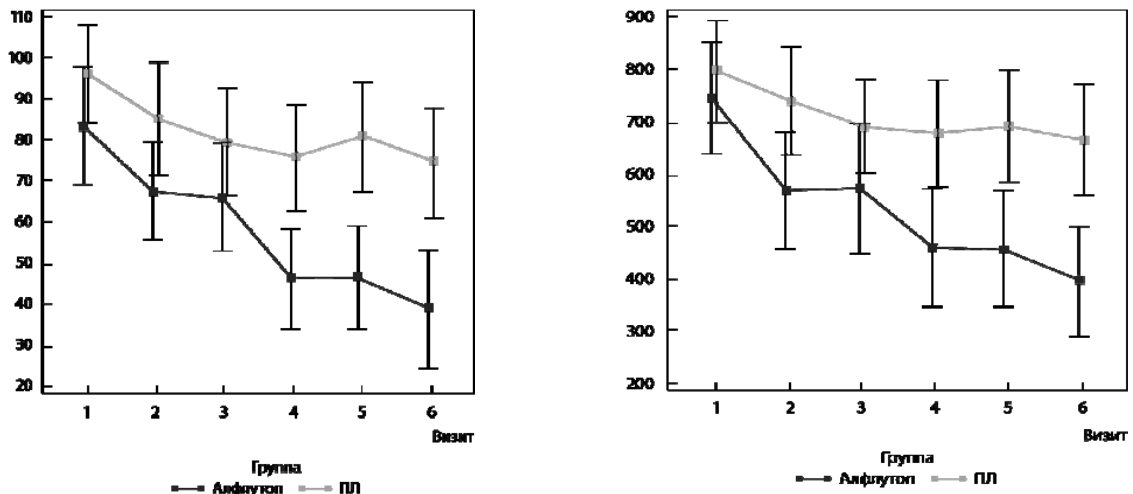


Рисунок 3. Динамика скованности по WOMAC и динамика функциональной недостаточности по WOMAC

В группе, получавшей Алфлутоп, ответили на терапию 73% пациентов, а в группе плацебо – 40% (рисунок 4).

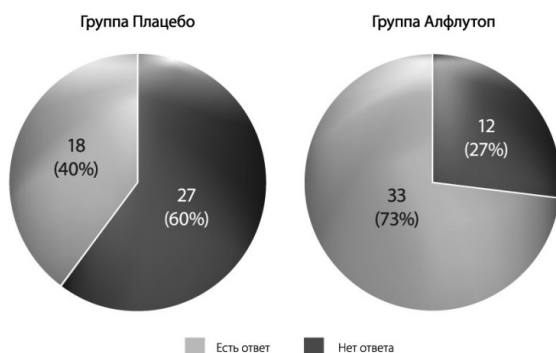


Рисунок 4. Частота ответа на терапию OARSI (χ^2 , $p=0,001$), число больных (%)

Если на фоне лечения Алфлутопом суточную дозу НПВП уменьшили 79% пациентов и полностью отменили их прием 21%, то в группе плацебо снижение суточной потребности в НПВП наблюдалось только у 23% пациентов. Представленные данные свидетельствуют о достоверном симптом-модифицирующем эффекте Алфлутопа.

Вторая часть исследования была посвящена структурно-модифицирующему действию препарата Алфлутоп. С этой целью до начала и после завершения исследования выполняли рентгенографию и магнитно-резонансную томографию коленных

суставов, определяли уровень биохимических маркеров (СТХ-II и СОМР) в динамике [16]. Через 2 года наблюдения оказалось, что отрицательная динамика достоверно реже выявлялась в группе больных, получавших Алфлутоп, по сравнению с группой плацебо (6,1% и 38,4% пациентов соответственно). Кроме того, увеличение размеров остеофитов наблюдалось у 72% больных в группе плацебо и только у 27% пациентов на фоне лечения Алфлутопом (медиальные и латеральные остеофиты бедренной и большеберцовой кости). Нарастание субхондрального склероза наблюдалось только в группе плацебо. Отрицательная рентгенологическая динамика существенно чаще наблюдалась при 3-й стадии ОА, что подчеркивает важность ранней активной терапии. Результаты терапии Алфлутопом соответствовали динамике уровня маркера деградации хряща СТХ-II. Через 3 месяца содержание этого маркера имело тенденцию к снижению и продолжалось до конца исследования, свидетельствуя об уменьшении деградации суставного хряща. В группе плацебо уровень СТХ-II стойко сохранялся на прежнем уровне. Эти данные свидетельствуют об отчетливом структурно-модифицирующем действии Алфлутопа [16].

Интересным представляется исследование М.С. Светловой [17], в котором оценивалась эффективность Алфлутопа при ОА коленного сустава. В исследовании участвовали 204 пациента с достоверным диагнозом «гонартроз», соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR). Все пациенты были разделены на основную и контрольную группы. В основную группу вошли пациенты с ранним гонартрозом (РГА), которым с момента включения в исследование была начата терапия Алфлутопом.

Препарат вводился в суммарной дозе 30 мл на курс лечения. Использовалась комбинированная схема введения Алфлутопа: внутрисуставно по 2 мл на 1 введение с интервалом 2–3 сут., по 5 инъекций в сустав, пораженный гонартрозом, в сочетании с в/м введением по 1 мл (20 инъекций). Курсы Алфлутопа повторяли с интервалом 6 месяцев в течение 5 лет. При усилении болей в коленном суставе назначался диклофенак в суточной дозе 100 мг. Контрольную группу составили пациенты с РГА, которые с момента включения в исследование принимали диклофенак 100 мг/сут в сочетании с различными видами физиолечения (магнито- и лазеротерапия). При достижении положительного эффекта лечения диклофенак принимался лишь при усилении болей в суставах.

Уже через 6 месяцев после первого курса терапии Алфлутопом была отмечена значитель-

ная положительная динамика всех клинических показателей. Так, выраженность боли по ВАШ в покое и при ходьбе достоверно снизилась по сравнению с исходными значениями, как и функциональный индекс Лекена, а также и суммарный показатель WOMAC. Положительная динамика всех клинических показателей на фоне лечения препаратом Алфлутоп сохранялась в течение всего срока наблюдения. Достоверность различий выраженности боли по ВАШ, функциональному индексу Лекена и индексу WOMAC по сравнению с их исходными значениями сохранялись через 1, 2, 3 года. Через 5 лет лечения Алфлутопом положительный эффект терапии по-прежнему сохранялся, достоверными по сравнению с исходными были различия показателя боли по WOMAC и суммарного индекса WOMAC. На фоне лечения Алфлутопом значительно снизилась потребность пациентов в НПВП, которая достоверно отличалась от исходной на всех сроках наблюдения. После 6 месяцев лечения 21% пациентов смогли полностью отказаться от приема НПВП. Положительные результаты терапии на фоне лечения Алфлутопом через 6 месяцев наблюдения отмечены у 96% пациентов и сохранялись у 90% пациентов в первые 3 года наблюдения. В последующие 2 года эффективность снизилась и определялась у 89,1% и у 75,7% пациентов.

В контрольной группе также наблюдалась положительная динамика клинических показателей через 6 месяцев, 1, 2 и 3 года наблюдения. Однако уже через 2 года наблюдения достоверность различий с исходным значением сохранялась лишь для показателя выраженности боли по ВАШ, а через 3 года значения всех клинических показателей приблизились к исходным. Через 5 лет лечения в контрольной группе была отмечена отрицательная динамика выраженности боли по ВАШ, индексу Лекена и всех составляющих индекса WOMAC. Уже через 3 года терапии пациенты контрольной группы принимали НПВП в тех же дозах, что и на момент включения в исследование, а через 5 лет суточные дозы НПВП превышали исходные.

Таким образом, терапия повторными курсами Алфлутопа на протяжении 5 лет, назначенная на ранних стадиях ОА, оказала положительное влияние на основные симптомы гонартроза: боль, скованность, функциональные нарушения и качество жизни. Положительный эффект терапии сохранялся на всех сроках наблюдения.

Алфлутоп обладает хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности. Нежелательные реакции встречаются в 3–5% случаев и быстро купируются самостоятельно

при отмене препарата. Чаще всего встречался дерматит в месте введения препарата и небольшое усиление болей в суставах. Препарат не вызывает желудочно-кишечных нарушений. Он применяется при первичном и вторичном ОА, включая пациентов с синовитом. Показанием к его применению являются также дегенеративные заболевания позвоночника — остеохондроз, спондилез. При полиостеоартрозе и дегенеративных заболеваниях позвоночника Алфлутоп вводят внутримышечно по 1 мл на протяжении 20 дней. При ОА крупных суставов препарат применяется внутрисуставно по 2 мл 2 раза в неделю, при этом курс лечения состоит из 5–6 введений. Возможно сочетанное введение Алфлутопа как внутримышечно, так и внутрисуставно, при этом эффективность терапии обычно выше.

Таким образом, Алфлутоп является препаратом для базисной терапии ОА, имеет комплексный состав, сходный с матриксом гиалинового хряща. Он обладает уникальным механизмом действия, направленным на синтез гиалуроновой кислоты и торможение активности гиалуронидазы. Препарат обладает отчетливым противовоспалительным и анальгетическим действием, нормализует функцию пораженных суставов, улучшает качество жизни пациентов, а также обладает структурно-модифицирующим действием. При его назначении удается полностью отменить НПВП или существенно уменьшить их суточную потребность [15]. У него отсутствует взаимодействие с другими лекарственными препаратами, что является важным обстоятельством при ведении больных ОА с коморбидностью. Лечение Алфлутопом безопасно, хорошо переносится пациентами и может применяться как в качестве стартовой терапии ОА, так и в его развернутой стадии.

Литература

- Atukorala I., Kwoh C. K., Guermazi A. et al. *Synovitis in Knee Osteoarthritis: A Precursor of Disease?* In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2016; nr. 75 (2), p. 390–395.
- Бадочкин В. В. *Место и значение нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии остеоартроза*. В: *Современная ревматология*, 2016; №1, с. 67–71.
- Алексеева Л. И. *Симптоматические препараты замедленного действия при лечении ОА*. В: *Consilium medicus*, 2009; №11 (9), с. 100–104.
- MacGregor E.A., Bowness J.M. *Interaction of Proteoglycans and Chondroitin Sulfates with Calcium or Phosphate Ions*. In: *Canadian Journal of Biochemistry*, 1971, vol. 49, № 4, p. 417–425.
- Leite Alvaro J.; Sher Praveen; Mano Joao F. *Chitosan/chondroitin sulfate multilayers as supports for calcium phosphate biomineralization*. In: *Mater. Lett.*, 2014, vol. 121, p. 62–65.
- Urist M.R., Speer D.P., Ibsen K.J. et al. *Calcium binding by chondroitin sulfate*. In: *Calcified Tissue Research*, December, 1968, vol. 2, issue 1, p. 253–261.
- Laura Olariu, Brindusa Dumitriu, Emilia Buse, Pyatigorskaya Natalya, Pavlov Alexey. In: *Academy of Romanian Scientists, Annals Series on Biological Sciences*, 2015, vol. 4, № 2, p. 7–18.
- Olariu L., Dumitriu B., Buse E. et al. *«In vitro» chondrorestitutive capacity of Alflutop® proved on chondrocytes cultures*. In: *Romanian Biotechnological Letters*, 2016, vol. 22, № 6.
- Henrotin Y., Kurz B., Aigner T. *Oxidative stress in cartilage degradation Oxygen and reactive oxygen species in cartilage degradation: friends or foes?* In: *Osteoarthritis and Cartilage*, 2005; nr. 13 (8), p. 643–654.
- Herrero-Beaumont G., Roman-Blas J.A., Castaneda S., Jimenez S.A. *Primary osteoarthritis no longer primary: tree subsets with distinct etiological, clinical, and therapeutic characteristics*. In: *Osteoarthritis*, 2009, nr. 39 (2), p. 71–80.
- Chapple I.L. *Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases*. In: *J. Clin. Parodontol.*, 1997; nr. 24, p. 287–296.
- Fermor B., Christensen S.E., Youn I. et al. *Oxygen, nitric oxide and articular cartilage*. In: *European Cells and Materials*, 2007; nr. 13, p. 56–65.
- McAlindon E., Jacques P., Zhang Y. et al. *Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis?* In: *Arthritis Rheum.*, 1996; nr. 39, p. 648–656.
- Лаура Олариу, Бриндуса Димитриу, Диана Мануэла и др. *Изменение in vitro механизмов остеоартрита с помощью препарата Алфлутоп*. Том 6, №1, 2017, с. 82–99.
- Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. *Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптомо- и структурномодифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 — оценка симптомомодифицирующего действия препарата*. В: *Научно-практ. ревмат.*, 2013; №51 (5), с. 532–538.
- Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. *Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурномодифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 — оценка структурномодифицирующего действия препарата*. В: *Научно-практ. ревмат.*, 2014; №52 (2), с. 174–177.
- Светлова М.С. *Длительная терапия Алфлутопом: влияние на симптомы и качество жизни больных гонартрозом ранних стадий (5-летнее наблюдение)*. В: *PMЖ*, 2014; №7, с. 504.
- Ronca F., Palmieri L., Panicucci P., Ronca G. *Antiinflammatory activity of chondroitin sulfate*. In: *Osteoarthritis Cartilage*, 1998; nr. 6, p. S14–S21.
- Lippiello L., Woodward J., Karpman R., Hammad T.A. *In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulfate*. In: *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2000; nr. 381, p. 229–240.