

Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом.

Сообщение 2: оценка безопасности препарата при различных схемах применения

Шарапова Е.П.¹, Алексеева Л.И.¹, Таскина Е.А.¹, Кашеварова Н.Г.¹, Аникин С.Г.¹,
Стребкова Е.А.¹, Лиля А.М.^{1,2}, Мазуров В.И.³, Шостак Н.А.⁴, Шмидт Е.И.⁵,
Иливанова Е.П.⁶

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

⁵ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ⁶ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург

¹115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ⁴117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁵119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, 8; ⁶194291, Россия, Санкт-Петербург,

пр. Луначарского, 45–49

Остеоартрит (ОА) относится к заболеваниям с высокой коморбидностью и наиболее часто сочетается с ожирением, сахарным диабетом (СД), артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, атеросклероз), заболеваниями желудочно-кишечного тракта, хроническими заболеваниями легких и почек. Нерациональная терапия ОА на фоне коморбидности и без учета особенностей взаимодействия лекарственных препаратов приводит к резкому увеличению числа неблагоприятных реакций (НР) и усугублению течения всех сопутствующих заболеваний. С этой точки зрения представляется актуальной терапия препаратами, обладающими как симптом-модифицирующими, так и структурно-модифицирующими свойствами, которые отличаются высоким профилем безопасности.

Цель исследования — сравнить безопасность альтернирующего и стандартного режима лечения препаратом Алфлутоп® у пациентов с ОА коленных суставов.

Пациенты и методы. В исследование было включено 130 пациентов с первичным тибеофemorальным ОА коленных суставов II–III стадии по Келлгрену–Лоуренсу, с интенсивностью боли при ходьбе ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале, потребностью в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (≥ 30 дней за предшествующие 3 мес). Пациенты были рандомизированы распределены в две группы: в первой Алфлутоп® назначался по 1 мл внутримышечно (в/м) ежедневно в течение 20 дней (стандартный режим), во второй — по 2 мл в/м через день (всего 10 инъекций; альтернирующий режим). Длительность наблюдения составила 14 нед. Безопасность препарата Алфлутоп® оценивали по частоте развития НР и серьезных НР (СНР) различной степени тяжести по данным анамнеза, лабораторных исследований, физикального осмотра, оценки жизненных показателей и электрокардиографии (ЭКГ). Больных обследовали в начале, в конце терапии и через 1 мес после ее окончания.

Результаты и обсуждение. За время наблюдения СНР зарегистрировано не было. В группе больных, получавших Алфлутоп® в стандартном режиме, зафиксировано 10 НР, в другой группе (альтернирующий режим) — 19 НР. Все НР соответствовали легкой и умеренной степени тяжести, не были связаны с исследуемым препаратом, к концу наблюдения разрешились. По данным ЭКГ в 12 отведениях у пациентов обеих групп были только клинически не значимые (КНЗ) отклонения. У больных, не страдающих СД, клинически значимого повышения уровня глюкозы не отмечалось. У пациентов с СД в обеих группах тенденции к повышению гликемии отмечено не было. При оценке биохимических параметров в обеих группах отмечались лишь КНЗ отклонения, частота которых была незначительна.

Заключение. Данные настоящего исследования подтверждают сопоставимую высокую безопасность Алфлутопа® как при стандартном, так и при альтернирующем режиме терапии. Исследование показало, что препарат обладает хорошим профилем безопасности и может быть рекомендован для использования в широкой клинической практике при любом режиме назначения: ежедневно по 1 мл (всего 20 инъекций) или через день по 2 мл (всего 10 инъекций).

Ключевые слова: остеоартрит; коморбидность; симптоматические препараты замедленного действия; алфлутон; эффективность; безопасность.

Контакты: Евгения Павловна Шарапова; 2116i@mail.ru

Для ссылки: Шарапова ЕП, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутон® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 2: оценка безопасности препарата при различных схемах применения. Современная ревматология. 2020;14(1):67–73. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-67-73

A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 2: Evaluation of the efficacy of the drug in different use regimens

Sharapova E.P.¹, Alekseeva L.I.¹, Taskina E.A.¹, Kashevarova N.G.¹, Anikin S.G.¹, Strebkova E.A.¹, Lila A.M.^{1,2}, Mazurov V.I.³, Shostak N.A.⁴, Shmidt E.I.⁵, Ilivanova E.P.⁶

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁵N.I. Pirogov City Clinical Hospital One, Moscow Healthcare Department, Moscow; ⁶Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ³41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia; ⁴1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ⁵8, Leninsky Prospect, Moscow 119049, Russia; ⁶45-49, Lunacharsky Prospect, Saint Petersburg 194291, Russia

Osteoarthritis (OA) belongs to diseases with high comorbidity and most frequently concurrent with obesity, diabetes mellitus (DM), hypertension, and other cardiovascular diseases (coronary heart disease, atherosclerosis), gastrointestinal tract diseases, and chronic diseases of the lung and kidney. Irrational treatment of OA in the presence of comorbidity and without considering characteristics of drug interactions leads to a pronounced increase in the number of adverse reactions (ARs) and to aggravation of the course of all concomitant diseases. From this point of view, therapy seems to be relevant when the latter involves drugs that have both symptom- and structure-modifying properties and have a high safety profile.

Objective: to compare the safety of alternating and standard treatment regimens with Alflutop® in patients with knee OA.

Patients and methods. 130 patients were enrolled in the trial who had Kellgren–Lawrence Grade II–III primary tibiofemoral knee OA with pain intensity on walking ≥ 40 mm on a visual analogue scale and who needed to take nonsteroidal anti-inflammatory drugs (≥ 30 days in the previous 3 months). The patients were randomized into two groups: Group 1 was prescribed Alflutop® 1.0 ml intramuscularly (IM) daily for 20 days (a standard regimen); Group 2 was given 2 ml IM every other day (a total of 10 injections) (an alternating regimen). The duration of follow-up was 14 weeks. The safety of Alflutop® was evaluated by the incidence of ARs and serious ARs (SARs) varying in severity according to medical records, laboratory tests, physical examination, assessment of a patient's vital signs, and electrocardiography (ECG). The patients were examined at the beginning, at the end, and 1 month after therapy.

Results and discussion. No SARs were recorded during the study period and follow-up. There were 10 ARs in the group of patients receiving Alflutop® in the standard regimen and 19 ARs in the other group (the alternating regimen). All ARs corresponded to mild and moderate severity, were unassociated with the test drug, and resolved by the end of the follow-up. 12-lead ECG identified only clinically insignificant abnormalities in the patients of both groups. Patients without DM displayed no clinically significant increase in glucose levels. Those with DM had no increased glycemia tendency. Biochemical studies in both groups revealed only clinically insignificant abnormalities, the frequency of which was insignificant.

Conclusion. This study has confirmed the comparable high safety of Alflutop® in both standard and alternative therapy regimens. It has also shown that the drug has a good safety profile and can be recommended for wide clinical application in any use regimen: 1 ml daily (a total of 20 injections) or 2 ml every other day (a total of 10 injections).

Keywords: osteoarthritis; comorbidity; extended-release symptomatic drugs; alflutop; efficacy; safety.

Contact: Evgenia Pavlovna Sharapova; 2116i@mail.ru

For reference: Sharapova EP, Alekseeva LI, Taskina EA, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 2: Evaluation of the efficacy of the drug in different use regimens. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):67–73 (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-67-73

Остеоартрит (ОА) — одно из самых распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата, занимающее по частоте первое место среди ревматических болезней. Распространенность ОА в популяции достигает максимальных значений в возрасте старше 65 лет (60–70%), и он является самой частой причиной нетрудоспособности [1, 2]. По данным последних эпидемиологических исследований, в

России ОА с преимущественным поражением коленных (КС) и/или тазобедренных суставов страдает 13% населения. Наиболее часто развивается ОА КС, тазобедренных суставов, а также суставов кистей и позвоночника. Частота утраты трудоспособности из-за ОА КС у лиц старше 55 лет достигает 10%. Прогрессирование ОА приводит к значимому ухудшению качества жизни больных из-за постоянной

боли, которая значительно ограничивает их физические возможности и часто приводит к инвалидности, что представляет важную социально-экономическую проблему [3, 4]. ОА относится к заболеваниям с высокой коморбидностью и наиболее часто сочетается с ожирением, сахарным диабетом (СД), артериальной гипертензией (АГ) и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ; ишемическая болезнь сердца, атеросклероз), заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), хроническими заболеваниями легких и почек (ХЗП) [5]. Еще в 1970 г. А. Feinstein, врач, исследователь и эпидемиолог, предложил использовать термин «коморбидность» (от лат. *co* – вместе, *morbus* – болезнь) [6]. Позднее, в 1995 г., принципиальное уточнение этого термина дали Н.С. Kraemer и М. Akker, которые определили его как сочетание нескольких хронических заболеваний у одного больного [7, 8].

У больных ОА высокий уровень смертности связан со снижением физической активности, особенно при поражении суставов нижних конечностей, и наличием коморбидных заболеваний.

Лечение ОА, как правило, в первую очередь направлено на уменьшение боли, восстановление и сохранение функции суставов. С этой целью обычно назначаются анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что НПВП значительно эффективнее анальгетиков и уменьшают боль в среднем на 20–50% [9]. Однако применение НПВП, часто достаточно длительное, ассоциируется с высоким риском развития нежелательных реакций (НР) со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, почек и других органов. Это особенно важно при коморбидных заболеваниях у пожилых пациентов, которые получают сразу несколько препаратов. Наличие нескольких сопутствующих заболеваний, с одной стороны, и достаточно большой спектр используемых лекарственных препаратов – с другой, диктуют необходимость оценки пользы и возможного риска от назначаемой терапии ОА у каждого конкретного больного, поскольку при наличии отягощенного коморбидного фона лечение должно быть максимально безопасным и эффективным. Нерациональная терапия ОА на фоне коморбидности и без учета особенностей взаимодействия лекарственных препаратов приводит к резкому увеличению числа НР и усугублению течения всех сопутствующих заболеваний.

Поэтому представляется актуальной терапия препаратами другой группы, обладающими как симптом-модифицирующими, так и структурно-модифицирующими свойствами, которые отличаются высоким профилем безопасности. В последних рекомендациях по лечению ОА КС, созданных под эгидой EULAR, они отнесены к базисным средствам, которые следует назначать сразу после установления диагноза ОА [10]. Это медленно действующие препараты для лечения ОА (SYSADOA – symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis). С одной стороны, они обладают симптоматическим действием, т. е. уменьшают боль и улучшают функцию суставов, с другой – некоторые из них способны замедлять прогрессирование ОА [11].

В группу SYSADOA входят лекарства, относящиеся к разным по химической структуре субстанциям: глюкозамин, хондроитин сульфат, неомыляемые соединения сои и авокадо, диацереин, препараты гиалуроновой кислоты.

Их отличает от НПВП медленное развитие эффекта, который зачастую отмечается лишь через 8–12 нед после назначения, но при этом они обладают выраженным последствием. Эффект их курсового применения сохраняется до 2–4 мес после окончания лечения. Препараты этой группы обладают потенциальным структурно-модифицирующим действием и высокой безопасностью. И хотя до сих пор их эффективность оценивается неоднозначно, данные мета-анализов и многих клинических исследований продемонстрировали снижение дозы используемых НПВП на фоне применения SYSADOA, что чрезвычайно важно для больных ОА с коморбидностью [12].

SYSADOA отличаются самым благоприятным профилем безопасности среди всех средств, применяемых для лечения ОА. Одним из представителей этой группы является препарат Алфлутоп®, представляющий собой оригинальный стандартизированный биоактивный концентрат из четырех видов мелких морских рыб. В его состав входят сульфатированные гликозаминогликаны (ГАГ), аналогичные соответствующим компонентам матрикса гиалинового хряща: хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, низкомолекулярные полипептиды, свободные аминокислоты и микроэлементы (натрий, калий, кальций, магний, железо, медь, цинк), имеющие значение для обменных процессов и метаболизма соединительной ткани в целом. Алфлутоп® обладает многокомпонентным действием: оказывает влияние на метаболизм хондроцитов, стимулируя синтез макромолекул матрикса, обладает антиоксидантной активностью. Кроме того, ключевым моментом его действия является сочетание антигиалуронидазной активности и стимуляции синтеза гиалуроновой кислоты. Препарат может вводиться внутримышечно (в/м) и внутрисуставно (в/с). Для получения более быстрого эффекта эти способы введения могут сочетаться. В России Алфлутоп® зарегистрирован в 1996 г. За период с 1996 по 2019 г. в различных медицинских центрах накоплен огромный положительный опыт его применения. Существует значительная доказательная база, которая включает двойные слепые рандомизированные клинические исследования, подтвердившие анальгетический, противовоспалительный и структурно-модифицирующий эффект Алфлутопа® [13, 14]. Для изучения вариантов повышения приверженности терапии ОА было проведено открытое рандомизированное многоцентровое исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® у больных ОА КС.

Цель исследования – сравнить безопасность альтернирующего и стандартного режимов лечения препаратом Алфлутоп® у пациентов с ОА КС.

Пациенты и методы. В 2017–2018 гг. в России было проведено многоцентровое открытое рандомизированное клиническое исследование, в котором сравнивались эффективность и безопасность альтернирующего и стандартного режимов терапии препаратом Алфлутоп® у пациентов с ОА КС.

В исследование включено 130 пациентов с первичным тиббиофemorальным ОА КС II–III стадии по Келлгрону–Лоуренсу, с интенсивностью боли при ходьбе ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), потребностью в приеме НПВП (≥ 30 дней за предшествующие 3 мес). Пациенты были рандомизированно распределены в две группы: в пер-

вой Алфлутоп® назначался по 1 мл в/м ежедневно в течение 20 дней, во второй — по 2 мл в/м через день в течение 20 дней. Безопасность альтернирующего и стандартного режимов введения Алфлутопа® сравнивалась в течение 8 нед после начала лечения по группе в целом и в подгруппах с различной коморбидностью: с АГ, СД 2-го типа, дислипидемией. Результаты оценки эффективности препарата в этом исследовании уже опубликованы нами в сообщении 1 [15].

Безопасность в данном исследовании оценивалась по частоте развития НР и серьезных НР (СНР) различной степени тяжести по данным анамнеза, лабораторных исследований, включая общий анализ крови, мочи, определение гликированного гемоглобина, глюкозы, общего белка, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина, креатинина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, гаммаглобулинотрансферазы (ГГТ), натрия, калия, хлоридов, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта–Голта, физикального осмотра, оценки жизненных показателей и электрокардиографии (ЭКГ). Больных обследовали в начале и в конце терапии Алфлутопом®, а также через 1 мес после окончания лечения. Оценивались также параметры гемокоагуляции, поскольку прием некоторых лекарственных препаратов может приводить к нарушениям в этой сфере. Контролировалось активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время в секундах и в процентах, международное нормализованное отношение.

Результаты. СНР за время наблюдения зарегистрировано не было. При использовании стандартного режима было зафиксировано 10 (15,4%) НР, а в группе альтернирующего режима — 19 (29,2%) НР (см. таблицу).

Зарегистрированные в исследовании НР в зависимости от режима терапии, n (%)
ARs recorded in the study according to the treatment regimen, n (%)

НР	Алфлутоп® 1 мл в/м ежедневно (n=65)	Алфлутоп® 2 мл в/м через день (n=65)
Всего	10 (15,4)	19 (29,2)
СНР	0	0
Связанные / возможно связанные с исследуемым препаратом	0	0
Легкой степени тяжести	8 (12,3)	18 (27,7)
Умеренной степени тяжести / тяжелые	2 (3,1) / 0	1 (1,5) / 0

В группе стандартной терапии (Алфлутоп® 1 мл в/м ежедневно) 8 НР у 4 пациентов были легкой и две НР еще у двух пациентов — умеренной степени тяжести. Все они не были связаны с исследуемым препаратом (ИП). Наиболее часто встречались повышение артериального давления (АД) и головная боль. К концу наблюдения все НР разрешились.

В группе альтернирующей терапии (Алфлутоп® 2 мл в/м через день) наблюдалось 19 НР у 12 пациентов: 18 НР были легкой и одна НР — умеренной степени тяжести; 17 из них не были связаны с ИП, а две имели маловероятную связь с ИП, поэтому все 19 НР были отнесены к категории не связанных с ИП. У 4 пациентов наблюдалась острая респираторная вирусная инфекция, у одного — цистит, у троих — артралгии, у одного — отек сустава, еще у одного — боль в позвоночнике. Повышение АД отмечалось у одного пациента, еще у одного

пациента — клинически не значимое (КНЗ) повышение уровня АЛТ. Боль в эпигастрии была зафиксирована у одного пациента, по одному больному отметили диспепсию и дискомфорт в эпигастрии. К концу исследования 18 НР разрешились полностью и только одна — частично.

ЭКГ. По данным ЭКГ в 12 отведениях у пациентов были только КНЗ отклонения от нормы. Такие отклонения имели 39 (60,0%) пациентов из группы стандартной и 33 (50,8%) из группы альтернирующей терапии.

Общий анализ крови. Анализировались содержание гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, формула крови, СОЭ по Вестергрэну. Исходно пациенты двух групп имели КНЗ отклонения по некоторым показателям, однако во время визитов окончания терапии и наблюдения у них наблюдалась нормализация показателей, а у других, имевших нормальные показатели во время исходного визита, — КНЗ отклонения.

Глюкоза. У больных, не страдающих СД, в обеих группах на фоне терапии Алфлутопом® клинически значимого повышения уровня глюкозы не отмечалось. Незначительное его повышение в некоторых случаях было, по-видимому, связано с нарушением правил сдачи крови (не натощак). У больных СД в обеих группах отмечались КНЗ колебания уровня глюкозы, тенденции к повышению гликемии не было.

Показатели биохимических анализов. К концу наблюдения в обеих группах зафиксировано незначительное число КНЗ отклонений содержания общего белка, натрия, калия, хлоридов, АЛТ, АСТ, общего билирубина, креатинина, ГГТ. Не было отмечено клинически значимых отклонений показателей функции почек (мочевины, креатинина, общего анализа мочи).

В целом профиль безопасности препарата в ходе проведенного исследования можно охарактеризовать как благоприятный. В каждой из групп пациенты получили полный курс терапии. Общая доза в каждой из групп составила 20 мл. Полученные нами результаты еще раз подтвердили высокую безопасность и эффективность препарата Алфлутоп®.

Обсуждение. Данные нашего исследования подтверждаются результатами других работ, выполненных ранее, и также демонстрируют высокую безопасность и эффективность Алфлутопа®.

Впервые, в 1995 г., результаты первого двухлетнего открытого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования эффективности и переносимости Алфлутопа® у больных ОА КС были опубликованы Л.Г. Гроппа и соавт.

[16]. В исследовании использовались различные схемы введения: внутримышечное, внутрисуставное и комбинированное. Помимо клинического улучшения, авторы отметили хорошую переносимость препарата и отсутствие НР при различных способах введения Алфлутопа®. Далее был проведен ряд исследований по оценке эффективности и безопасности моно- или комбинированных схем лечения [16–22] при ОА различных локализаций, краткосрочные и длительные исследования с использованием инструментальных методов (ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии) для оценки динамики воспалительных изменений в суставах. Практически во всех работах отмечалась хорошая переносимость препарата, НР зарегистрировано не было. Лишь в одном сообщении авторы указали на развитие НР у трех больных (кожный зуд, миалгии); эти реакции разрешились самопроизвольно и не потребовали отмены препарата.

Таким образом, в значительном числе проведенных исследований продемонстрировано, что Алфлутоп® обладает противовоспалительной активностью, обезболивающим эффектом и хорошей переносимостью при лечении больных с различной локализацией патологического процесса.

Интересные данные были представлены В.Н. Дроздовым и Е.В. Коломиец [23]. Больным ОА КС и тазобедренных суставов (n=20) с клиническими и эндоскопическими признаками НПВП-гастропатии на фоне отмены НПВП и стандартной противоязвенной терапии назначали Алфлутоп® 1 мл в/м в течение 3 нед. После окончания курса лечения у больных значимо уменьшалась боль по ВАШ и WOMAC, отмечалось улучшение функционального состояния суставов. При оценке эффективности по мнению врачей и пациентов у 100% больных отмечено «улучшение». Кроме того, установлено, что Алфлутоп® не только положительно влияет на динамику суставного синдрома, но и повышает эффективность стандартной противоязвенной терапии, сокращая сроки заживления эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки на 2–4 дня по сравнению с контрольной группой, в которой больным помимо противоязвенной терапии назначался трамадол 200 мг/сут. По мнению авторов, данный эффект мог быть обусловлен повышением в тканях концентрации гиалуроновой кислоты, необходимой для эпителизации, и восстановлением синтеза простагландинов E₂, F_{2a}, нарушенного приемом НПВП, а также неспецифическим репаративным и биостимулирующим действием Алфлутопа®. В данном исследовании авторами не было отмечено каких-либо НР.

Применение Алфлутопа® не ограничивается только ОА, этот препарат в настоящее время широко и успешно применяется в ревматологии. Эффективность и безопасность его использования была доказана О.С. Левиным и соавт. [24] в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у 83 больных с хронической вертеброгенной люмбагоиалгией [21].

НР при использовании Алфлутопа (болезненность в месте инъекции, головная боль, головокружение) возника-

ли не чаще, чем при введении плацебо. Позднее, в 2008 г., О.С. Левин и соавт. [25] представили результаты открытого многоцентрового исследования по оценке эффективности и безопасности Алфлутопа® у больных с вертеброгенной цервикобрахиалгией. Препарат вводился в/м (всего 20 введений) 149 пациентам; 60 больных составили контрольную группу. Проведенное исследование продемонстрировало способность Алфлутопа® уменьшать выраженность боли, улучшать подвижность в шейном отделе позвоночника и плечевом суставе. Важно отметить, что суточная потребность в НПВП снижалась в обеих группах, но через 2 мес после проведения курса лечения у пациентов, получавших Алфлутоп®, она оказалась значимо ниже, чем в контрольной группе. На фоне лечения Алфлутопом® отмечалась более быстрая положительная динамика показателей качества жизни, чем в группе плацебо. Различия были статистически значимы. Переносимость Алфлутопа была хорошей. Из НР отмечались болезненность в месте инъекции, головная боль, головокружение. Они были слабо выражены и не потребовали отмены препарата.

У пациентов в многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом на фоне лечения отмечены значимое уменьшение выраженности боли, улучшение функции КС и качества жизни, а также отсутствие НР, связанных с применением Алфлутопа®. В ходе исследования СНР и тяжелых НР выявлено не было. У всех пациентов показатели жизненно важных функций не имели клинически значимых отклонений на всем протяжении исследования.

Основной целью лечения ОА является, прежде всего, уменьшение боли и улучшение функции суставов и позвоночника, а в конечном итоге — улучшение качества жизни больных. Российскими и международными организациями разработаны многочисленные рекомендации по лечению ОА. Они включают нефармакологические и фармакологические методы. Для уменьшения боли в традиционной клинической практике врачи нередко ограничиваются лишь назначением анальгетиков и НПВП, которые часто вызывают НР, особенно у лиц пожилого возраста и у больных с коморбидностью, получающих дополнительное лечение. Это создает проблему лекарственных взаимодействий и ограничивает возможность назначения ряда других препаратов, что определяет увеличение интереса к SYSADOA. В настоящее время эти средства рекомендуется назначать в качестве препаратов первой линии для лечения ОА.

Заключение. Проведенное исследование позволяет положительно оценить возможность назначения препарата Алфлутоп® не только ежедневно по 1 мл в течение 20 дней, но и через день по 2 мл в течение 20 дней (всего 10 введений) у больных ОА КС. Лечение Алфлутопом® безопасно, хорошо переносится больными, не оказывает отрицательного влияния на функции жизненно важных органов и систем, и поэтому он может применяться в комплексной терапии у больных ОА с коморбидностью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Allen KD, Choong PF, Davis AM, et al. OA: Models for appropriate care across the disease continuum. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 Jun;30(3):503-35. doi: 10.1016/j.berh.2016.09.003
- Arden N, Nevit MC. Osteoarthritis: Epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(1):3-25. doi: 10.1016/j.berh.2005.09.007
- Галушко ЕА. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2011. [Galushko EA. *Mediko-sotsial'naya znachimost' revmaticheskikh zabolevanii* [The medical and social significance of rheumatic diseases]: Abstract. diss. ... doctor. medical sciences. Moscow; 2011 (In Russ.)].
- Лиля АМ, Лиля ВА. Социальная значимость и экономические последствия ревматических заболеваний. Гигиена и санитария. 2017;96(4):387-92. [Lila AM, Lila VA. Social significance and economic consequences of rheumatic diseases. *Gigiena i Sanitariya*. 2017;96(4):387-92 (In Russ.)].
- Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of OA. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013 Feb;39(1):1-19. doi: 10.1016/j.rdc.2012.10.004
- Feinstein AR. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chron Dis*. 1970;23(7):455-68. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8
- Kraemer HC. Statistical issues in assessing comorbidity. *Stat Med*. 1995;14:721-3. doi: 10.1002/sim.4780140803
- Van den Akker M, Buntinx F, Roos S, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: what is in a name? A review of the literature. *Eur J Gen Pract*. 1996;2(2):65-70. doi: 10.3109/13814789609162146
- Boureau F, Schneid H, Zeghari N, et al. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomized comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1028-35. doi: 10.1136/ard.2003.011403
- Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee OA in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and OA (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014
- McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA*. 2000 Mar 15;283(11):1469-75. doi: 10.1001/jama.283.11.1469
- Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*. 2014;78:184-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.015
- 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. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1545 [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. Report 1. Evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):532-8. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1545 (In Russ.)].
- 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):174-7. doi: 10.14412/1995-4484-2014-174-177 [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina 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. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):174-7. doi: 10.14412/1995-4484-2014-174-177 (In Russ.)].
- Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Лиля АМ и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения. Современная ревматология. 2019;13(3):51-9. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-51-59 [Alekseeva LI, Taskina EA, Lila AM, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 1: Evaluation of the efficacy of the drug in different treatment regimens. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):51-9. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-51-59 (In Russ.)].
- 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. The effectiveness of alflutop in patients with deforming arthrosis. *Klinicheskaya Revmatologiya*. 1995;(3):20-2 (In Russ.)].
- Лукина ГВ, Сигидин ЯА. Опыт применения препарата алфлутоп в лечении остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 1996;34(4):40-3. [Lukina GV, Sigidin YaA. Experience with the use of the drug alflutop in the treatment of osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 1996;34(4):40-3 (In Russ.)].
- Лукина ГВ, Сигидин ЯА. Хондропротективный препарат алфлутоп в лечении остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2001;(2):51-3. doi: 10.14412/1995-4484-2001-400 [Lukina GV, Sigidin YaA. Chondroprotective drug alflutop in the treatment of osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2001;39(2):51-3. doi: 10.14412/1995-4484-2001-400 (In Russ.)].
- Коршунов НИ, Марасаев ВВ, Баранова ЕЯ 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. The role of inflammation and assessment of the chondroprotective effect of Alflutop in patients with osteoarthritis according to magnetic resonance imaging of the knee. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2003;11(2):13-20 (In Russ.)].
- Чичасова НВ, Имамединова ГР, Шевченко ОВ. Инъекционная терапия остеоартроза. Качество жизни. Медицина. Болезни костно-мышечной системы. 2003;(3):69-72. [Chichasova NV, Imametdinova GR, Shevchenko OV. Injection therapy for osteoarthritis. *Kachestvo Zhizni. Meditsina. Bolezni Kostno-Myshechnoy Sistemy*. 2003;(3):69-72 (In Russ.)].
- Чичасова НВ. Место медленно действующих препаратов в рациональной терапии деформирующего остеоартроза. *Consilium Medicum*. 2005;7(8):634-8. [Chichasova NV. The place of slowly acting drugs in the rational treatment of deforming osteoarthritis. *Consilium Medicum*. 2005;7(8):634-8 (In Russ.)].
- Светлова МС, Игнатьева ВК. Применение алфлутопа в лечении больных остеоартрозом. Клиническая медицина. 2004;(6):52-5. [Svetlova MS, Ignatyeva VK. The use of alflutop in the treatment of patients with osteoarthritis. *Klinicheskaya medicina*. 2004;(6):52-5 (In Russ.)].

top in the treatment of patients with osteoarthritis. *Klinicheskaya Meditsina*. 2004;(6):52-5 (In Russ.)].

23. Дроздов ВН, Коломиец ЕВ. Применение алфлутопа у больных остеоартрозом с гастропатией, развившейся на фоне лечения НПВП. *Фарматека*. 2005;(20):125-8. [Drozov VN, Kolomeets EV. The use of alflutop in patients with osteoarthritis with gastropathy developed during treatment with NSAIDs. *Farmateka*. 2005;(20):125-8 (In Russ.)].

24. Левин ОС, Олюнин ДЮ, Голубева ЛВ. Эффективность алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(4):80-4. doi: 10.14412/1995-4484-2004-809 [Levin OS, Olyunin DYU, Golubeva LV. Alflutop efficacy in chronic vertebrogenous lumbar ischialgia. A double blind placebo controlled study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and*

Practice. 2004;42(4):80-4. doi: 10.14412/1995-4484-2004-809 (In Russ.)].

25. Левин ОС, Маросейкин ТВ, Казакова ТВ и др. Эффективность алфлутопа при вертеброгенной цервикобрахиалгии. *Фарматека*. 2008;(6):48-54. [Levin OS, Maroseikin TV, Kazakova TV, et al. The effectiveness of alflutop in vertebrogenic cervicobrachialgia. *Farmateka*. 2008;(6):48-54 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.01.2020/15.02.2020/1.03.2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией BIOTEHNOS. Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

This article has been supported by BIOTEHNOS. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

Шарапова Е.П. <https://orcid.org/0000-0003-4242-8278>
Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>
Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>
Кашеварова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>
Аникин С.Г. <https://orcid.org/0000-0001-5643-3196>
Стребкова Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8130-5081>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6881-9827>
Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>
Шостак Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>
Шмидт Е.И. <https://orcid.org/0000-0001-8814-9704>
Иливанова Е.П. <https://orcid.org/0000-0002-9312-3768>