

Гибридный подход к применению биоактивного концентрата мелких морских рыб в терапии острой боли в шее (результаты открытого наблюдательного рандомизированного исследования)

С.А. Живолупов, А.А. Смирнова, И.Н. Самарцев

Дорсопатии различной локализации – серьезная медико-социальная проблема. Широкая распространенность цервикалгии, увеличение коморбидности по мере повышения возраста пациентов и связанные с этим ограничения применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) актуализируют поиск эффективных и безопасных адъювантных анальгетиков. Особый интерес в лечении дорсопатий различной локализации представляют препараты SYSADOA (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis – симптоматические медленнодействующие препараты для лечения остеоартрита), обладающие как симптоммодифицирующими, так и структурно-модифицирующими свойствами. Один из ярких представителей этой группы препаратов – Алфлутоп, активным компонентом которого является биоактивный концентрат мелких морских рыб (БКММР). Целью исследования являлось проведение сравнительного анализа эффективности и безопасности применения БКММР (Алфлутоп) в различных схемах терапии (только парентерально (внутримышечно) или парентерально и локально, с каждой 3-й инъекцией в триггерную область – межостистое пространство C_{vi} – C_{vii}) и комбинированной терапии (Алфлутоп по стандартной схеме с мелоксикамом 15 мг/сут в течение 7 дней) у пациентов с острой болью в шее. В исследование было включено 60 пациентов с острой болью в шее (длительность обострения менее 1 мес), получавших лечение в амбулаторных условиях. Пациенты были рандомизированы в 3 группы по 20 человек и получали различную терапию: в 1-й группе – Алфлутоп по 2 мл внутримышечно через день № 10 (альтернирующий режим); во 2-й группе – мелоксикам в таблетках по 15 мг/сут 7 дней и Алфлутоп 2 мл внутримышечно через день № 10; в 3-й группе – Алфлутоп парентерально и локально (гибридная схема, каждая 3-я инъекция – в триггерную область, межостистое пространство C_{vi} – C_{vii}). Эффективность терапии оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ) и индекса нарушения жизнедеятельности из-за боли в шее (neck disability index, NDI). Безопасность лечения оценивали на основании регистрации нежелательных явлений. На 2-м визите (15-й день терапии $\pm$ 1 сут) и 3-м визите (30-й день исследования $\pm$ 1 сут, 11 дней после окончания курса терапии $\pm$ 1 сут) показатели ВАШ и NDI достоверно снизились во всех группах ($p < 0,05$). На 2-м визите уровень анальгезии и изменение NDI во 2-й и 3-й группах были сопоставимы ($p > 0,05$) и превосходили показатели 1-й группы ($p < 0,05$). На 3-м визите значимых межгрупповых различий зафиксировано не было. На протяжении всего наблюдения за пациентами не было зарегистрировано нежелательных явлений. Было сделано заключение, что монотерапия БКММР острой боли в шее является эффективной и безопасной. Гибридная схема введения препарата Алфлутоп превосходила по скорости развития терапевтического эффекта (по ВАШ) внутримышечное введение препарата в альтернирующем режиме и была сопоставима по степени и скорости развития терапевтического эффекта с комбинацией альтернирующего режима введения препарата Алфлутоп с 7-дневным курсом мелоксикама по 15 мг/сут. Высокий профиль безопасности препарата Алфлутоп, продемонстрированный в исследовании, в совокупности с уже имеющимся опытом его применения является основанием для рекомендации препарата при острой боли в шее у коморбидных пациентов при наличии противопоказаний к применению НПВП.

Ключевые слова: острая боль в шее, шейная дорсопатия, терапия, биоактивный концентрат мелких морских рыб, Алфлутоп, хондропротекторы, SYSADOA, эффективность, безопасность, гибридный подход.

Введение

В настоящее время дорсопатии различной локализации являются серьезной медицинской и социально-экономической проблемой. Согласно данным эпидемиологических исследований за период 1990–2010 годов, боль в шее

занимает 4-е место по количеству лет, прожитых с утратой трудоспособности (years lived with disability), после боли в спине, депрессии и артралгий [1]. Годовая распространенность боли в шее находится в диапазоне от 15 до 50% [2–5]. Около половины всех людей хотя бы однажды в те-

Сергей Анатольевич Живолупов – докт. мед. наук, профессор кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург.

Анастасия Андреевна Смирнова – врач-невролог клиники ООО «МедЭксперт», Санкт-Петербург.

Игорь Николаевич Самарцев – докт. мед. наук, доцент кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург.

Контактная информация: Живолупов Сергей Анатольевич, peroslava@yandex.ru

чение жизни испытывают клинически важный эпизод боли в шее [2].

При этом распространенность коморбидных заболеваний в различных возрастных группах весьма высокая: у молодых лиц (18–44 года) – 69%, среди лиц средних лет (45–64 года) – 93%, у лиц старшей возрастной группы (старше 65 лет) – 98% [6, 7].

Наиболее эффективная в купировании боли и часто применяемая группа препаратов в лечении обострений дорсопатии различной локализации – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Степень селективности НПВП в отношении влияния на ферменты циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) и ЦОГ-2 определяет риск возникновения побочных нежелательных явлений (НЯ) от применения лекарственного средства: для неселективных НПВП (влияющих на все ЦОГ, преимущественно на ЦОГ-1) – поражения желудочно-кишечного тракта и печени, для селективных (преимущественно влияющих на ЦОГ-2) – развития сердечно-сосудистых осложнений. В настоящее время разработаны алгоритмы назначения НПВП в зависимости от степени риска развития НЯ со стороны органов желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы [8]. Следует обратить внимание на тот факт, что при очень высоком риске сердечно-сосудистых осложнений (перенесенные инфаркт миокарда, или ишемический инсульт, или транзиторная ишемическая атака, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа с поражением органов-мишеней, хроническая сердечная недостаточность >II функционального класса по классификации NYHA (New York Heart Association – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов)) рекомендовано избегать назначения любых НПВП [8]. Также обострение дорсопатии может произойти и у пациента с текущим обострением хронического гастрита или язвенной болезни, которым также крайне нежелательно назначение препаратов из группы НПВП.

Учитывая широкую распространенность цервикалгии, увеличение коморбидности по мере повышения возраста пациентов и связанные с этим ограничения применения НПВП, актуален поиск эффективных и безопасных адъювантных анальгетиков (АА). Адъювантный анальгетик должен характеризоваться минимальным количеством лекарственных взаимодействий, возможностью его сочетания со всеми другими медикаментами, необходимыми пациенту в связи с сопутствующей патологией.

Успешный опыт применения хондропротекторов в лечении остеоартрита, в том числе у коморбидных пациентов [9, 10], послужил отправной точкой для применения в лечении дорсопатий различной локализации симптоматических медленнодействующих препаратов для лечения остеоартрита (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA), обладающих как симптоммодифицирующими, так и структурно-модифицирующими свойствами.

Один из представителей этой группы препаратов – Алфлутоп (К.О. Биотехнос С.А., Румыния), активным ком-

понентом которого является биоактивный концентрат мелких морских рыб (БКММР). Концентрат содержит мукополисахариды (хондроитина сульфат), аминокислоты, пептиды, ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка. Биоактивный концентрат мелких морских рыб обладает хондропротективным, противовоспалительным, анальгезирующим и регенеративным эффектами [11]. В качестве изучаемого препарата в настоящем исследовании был выбран Алфлутоп по причине наличия доказательств его превосходства над аналогичными SYSADOA для парентерального применения (глюкозамина сульфата, хондроитина сульфата и остеохондрина) по частоте купирования боли у пациентов с болями в спине (n = 600) [12].

Согласно данным систематического обзора и мета-анализа 2023 г., включение лекарственного препарата Алфлутоп в схему комплексной терапии пациентов с хронической дорсопатией пояснично-крестцовой локализации является безопасным и повышает вероятность полного купирования боли в сравнении со стандартной монотерапией НПВП [13]. Паравертебральное введение лекарственного средства Алфлутоп (2 раза в неделю, в 4 точки, по 1 мл на точку, всего 5 процедур) при боли в нижней части спины позволило достичь более быстрого обезболивания, чем внутримышечное введение (по 1 мл 1 раз в сутки, 20 дней) [14].

В отношении применения лекарственного средства Алфлутоп при шейно-грудных дорсопатиях за последние 20 лет также проведен ряд исследований. Наиболее часто препарат применялся в случаях скелетно-мышечной боли и дисфункции в плече, шее и верхней конечности, не вызванных острой травмой или каким-либо системным заболеванием, т.е. при группе заболеваний CANS (complaints of the arm, neck and/or shoulder – жалобы на боли в руке, шее и/или плече) [15]. В открытом многоцентровом исследовании по оценке эффективности препарата Алфлутоп у 209 пациентов с вертеброгенной цервикобрахиалгией снижение интенсивности боли было отмечено уже в первые 2 нед после начала лечения и продолжалось в течение 3 мес после завершения курса терапии; было достигнуто увеличение подвижности шейного отдела позвоночника и плечевого сустава после курса внутримышечного и паравертебрального введения препарата, улучшение функциональных возможностей и повышение качества жизни [16]. Эффективность (антиноцицептивное и вторичное миорелаксирующее действие) БКММР при внутримышечном и паравертебральном введении была отмечена также у пациентов с плечелопаточным периартритом, синдромами нижней косой мышцы головы, лестничной мышцы [17].

Таким образом, введение препарата непосредственно в область патологического процесса, триггера боли способствует максимально быстрому купированию боли и других проявлений дорсопатии.

Наиболее часто дегенеративно-дистрофические изменения в шейном отделе позвоночника затрагивают позвоночно-двигательные сегменты C_v–C_{vi} и C_{vi}–C_{vii} с формирова-

Визиты и процедуры исследования

Процедура	1-й визит	2-й визит	3-й визит
Подписание добровольного информированного согласия	+	–	–
Проверка наличия критериев включения/невключения	+	–	–
Сбор анамнеза и сведений о сопутствующих заболеваниях и их терапии	+	–	–
Физикальный осмотр, оценка неврологического статуса, нейроортопедическое обследование, контроль АД и ЧСС	+	+	+
Рентгенография шейного отдела позвоночника в 2 проекциях; интерпретация данных МРТ или КТ позвоночника при их наличии	+	–	–
Определение интенсивности боли по ВАШ	+	+	+
Определение NDI	+	+	+
Рандомизация	+	–	–
Регистрация НЯ	–	+	+
Проверка наличия критериев исключения из исследования	–	+	+

Обозначения: АД – артериальное давление, ВАШ – визуальная аналоговая шкала, КТ – компьютерная томография, ЧСС – частота сердечных сокращений, NDI – neck disability index (индекс нарушения жизнедеятельности из-за боли в шее).

нием грыж соответствующих межпозвонковых дисков с учетом их высокого функционального значения [18]. В недавней публикации отечественных авторов при анализе данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) шейного отдела позвоночника 124 пациентов (средний возраст 51 год) с обострением шейно-грудной дорсопатии были выявлены грыжи межпозвонковых дисков $C_{IV}-C_V$ у 57 пациентов (46%), C_V-C_{VI} – у 92 пациентов (74%), $C_{VI}-C_{VII}$ – у 81 пациента (65%) [19]. Ожидается, что наиболее частыми триггерными областями при таком распределении дегенеративно-дистрофических изменений будут межостистые пространства C_V-C_{VI} и $C_{VI}-C_{VII}$. Вместе с тем данные многочисленных исследований указывают на отсутствие четкой взаимосвязи дегенеративно-дистрофических изменений, выявленных при рентгенографии и МРТ шейного отдела позвоночника, с клиническими проявлениями цервикалгий [20–22].

Дизайн настоящего открытого наблюдательного рандомизированного клинического исследования (РКИ) предусматривал гибридный режим введения препарата Алфлутоп при обострении шейной дорсопатии в сопоставлении с альтернирующим режимом внутримышечного введения по 2 мл через день № 10 и комбинированной схемой внутримышечного курса и пероральным приемом мелоксикама по 15 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней.

Целью исследования являлся сравнительный анализ эффективности и безопасности применения БКММР (Алфлутоп) в различных схемах монотерапии (только парентерально (альтернирующий режим) или паренте-

рально и локально, с каждой 3-й инъекцией в триггерную область – межостистое пространство $C_{VI}-C_{VII}$ (гибридная схема)) и комбинированной терапии (Алфлутоп в альтернирующем режиме с мелоксикамом 15 мг/сут в течение 7 дней) у пациентов с острой болью в шее (обострением дорсопатии шейной локализации, острой вертеброгенной цервикалгией, цервикаго).

Материал и методы

В открытое проспективное РКИ было включено 60 пациентов (37 мужчин, 23 женщины) в возрасте от 26 до 52 лет (медиана 47 лет), соответствующих всем критериям включения и не имевших каких-либо критериев не включения, получавших лечение в амбулаторных условиях. Методом случайной выборки (конвертов) пациенты были рандомизированы в 3 группы по 20 человек. Пациенты 1-й группы получали только Алфлутоп по 2 мл внутримышечно через день № 10 (альтернирующий режим). Пациенты 2-й группы принимали мелоксикам per os 15 мг/сут 7 дней и Алфлутоп в альтернирующем режиме. Пациенты 3-й группы получали Алфлутоп по гибридной схеме, т.е. парентерально и локально (каждая 3-я инъекция в триггерную область – межостистое пространство $C_{VI}-C_{VII}$). В период проведения исследования пациентам было запрещено дополнительно использовать НПВП, АА, не предусмотренные дизайном исследования, а также немедикаментозные методы лечения (физиотерапия, рефлексотерапия, массаж, мануальная терапия и др.), способные исказить результаты исследования, а о потребности в дополнительном обезболивании необходимо было сообщать лечащему врачу. Курс терапии во всех группах составил 19 дней, период наблюдения за пациентами – 30 дней. Оценка изучаемых параметров проводилась во время 3 визитов: 1-й визит – скрининг и начало терапии (1-й день); 2-й визит – промежуточный (на 15-й день терапии ± 1 сут); 3-й визит – заключительный (на 30-й день терапии ± 1 сут). Детальная информация о процедурах, проведенных на каждом визите, представлена в таблице.

Оценка эффективности терапии проводилась по показателям интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и индекса нарушения жизнедеятельности из-за боли в шее (neck disability index, NDI) [23, 24]. Оценка безопасности исследуемого препарата проводилась путем регистрации НЯ на 2-м и 3-м визитах.

Критерии включения: 1) пациенты обоего пола в возрасте старше 18 лет; 2) наличие подтвержденного диагноза острой боли в шее, дорсопатии шейной локализации (коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра M42.1, M54.2), наличие результатов компьютерной томографии, МРТ или рентгенографии шейного отдела позвоночника, проводившейся не более 2 лет назад, с наличием триггерной области, соответствующей межостистому пространству $C_{VI}-C_{VII}$; 3) умеренная боль (≥ 50 мм по ВАШ); 4) длительность текущего обострения менее 1 мес; 5) отсутствие предшествующей терапии текущего обострения

(НПВП, миорелаксантами, витаминами группы В и другими медикаментозными и немедикаментозными средствами); 6) наличие подписанного и датированного добровольного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии не включения: 1) повышенная чувствительность к компонентам препарата; 2) сильная боль (≥ 75 мм по ВАШ); 3) длительность текущего обострения ≥ 1 мес; 4) секвестрированные грыжи межпозвонковых дисков шейной локализации в анамнезе, выявление радикулопатии на этапе скрининга; 5) наличие противопоказаний к внутримышечному введению лекарственных препаратов; 6) прием SYSADOA (хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, пиаскледин, диацереин), антидепрессантов, антиконвульсантов в последние 3 мес; 7) введение глюкокортикостероидов за 1 мес до начала исследования; 8) декомпенсация сопутствующих соматических и неврологических заболеваний; 9) наличие в анамнезе злокачественных образований, за исключением пациентов, у которых рецидив заболевания не наблюдался в последние 5 лет; 10) одновременное участие в клиническом исследовании других лекарственных средств; 11) беременность и лактация; 12) наличие обстоятельств, препятствующих реализации плана амбулаторных визитов РКИ.

Критерии исключения пациентов из исследования: 1) отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании; 2) несоблюдение пациентом плана лечения и визитов; 3) развитие НЯ от проводимой терапии, препятствующих продолжению участия в исследовании.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программ Microsoft Excel 2013 for Windows и Statistica for Windows (версия 10). Для оценки межгрупповых демографических различий (пол и возраст пациентов) использовали критерий χ^2 . Внутригрупповую динамику показателей ВАШ и NDI между предыдущим и последующим визитами оценивали при помощи Т-критерия Уилкоксона. Для выявления межгрупповых различий по показателям ВАШ и NDI на каждом визите использовали критерий Краскела–Уоллиса; попарные сравнения групп проводили с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Основной жалобой пациентов была острая (существующая менее 1 мес) боль в шейном отделе позвоночника с триггерной областью в межкостном пространстве $C_{VI}-C_{VII}$, без распространения в верхние конечности. Пациенты при описании боли не использовали дескрипторы невропатической боли (“колющая”, “жгучая”, “стреляющая”), не демонстрировали при клиническом осмотре положительных и отрицательных сенсорных симптомов невропатической боли, признаков центральной сенситизации (аллодинии или гипералгезии, распространяющихся шире зоны первичного поражения, и т.д.) [25, 26]. Все пациенты не имели

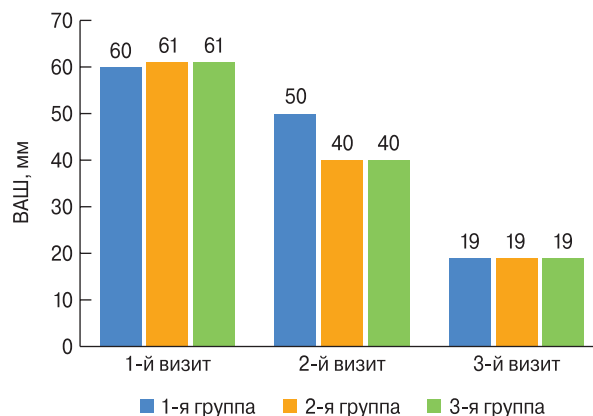


Рис. 1. Динамика интенсивности боли по ВАШ (медиана) у обследованных.

силовых парезов, изменений миотатических сухожильных и периостальных глубоких рефлексов, чувствительных нарушений. При нейроортопедическом обследовании у всех пациентов наблюдались отрицательные результаты тестов, информативных в диагностике радикулопатии шейной локализации, таких как тест компрессии межпозвонковых отверстий, компрессионный тест Джексона, фораминальный компрессионный тест Спурлинга–Сковилля, тест на растяжение верхней конечности 1 (Upper Limb Tension Test 1) [27, 28]. Пациенты 3 групп значимо не различались по демографическим показателям.

Интенсивность боли по ВАШ до начала терапии (на 1-м визите) в 1-й, 2-й и 3-й группах достоверно не различалась ($N = 1,19$; $df = 2$; $p = 0,55$): медиана боли составила 60, 61 и 61 мм соответственно (рис. 1). Максимальная интенсивность боли по ВАШ перед стартом исследования составляла 70 мм, минимальная – 50 мм.

Ко 2-му визиту (15-й день терапии) и 3-му визиту (30-й день исследования, 11 дней после окончания курса терапии) интенсивность боли статистически значимо снизилась во всех группах ($p < 0,05$). На 2-м визите наблюдались значимые различия между группами по показателю ВАШ ($N = 34,43$; $df = 2$; $p = 0,0$), в частности, между 1-й и 2-й группами ($U = 37$; $Z = 4,40$; $p = 0,000011$) и между 1-й и 3-й группами ($U = 36$; $Z = 4,42$; $p = 0,000010$). Обращают на себя внимание сопоставимая динамика интенсивности боли на 2-м визите у пациентов 2-й и 3-й групп (медиана 40 мм по ВАШ) и отсутствие статистически значимых межгрупповых различий ($U = 191$; $Z = 0,23$; $p = 0,82$). На 3-м визите во всех 3 группах отмечались схожие показатели интенсивности боли ($N = 0,11$; $df = 2$; $p = 0,95$) – медиана 19 мм по ВАШ.

Анализ показателей NDI свидетельствовал о значимом влиянии боли в шее на повседневную активность пациентов во всех группах до начала лечения (1-й визит) без достоверного межгруппового различия ($N = 0,35$; $df = 2$; $p = 0,84$): медиана показателя NDI до лечения составила 48 баллов для всех 3 групп (рис. 2).

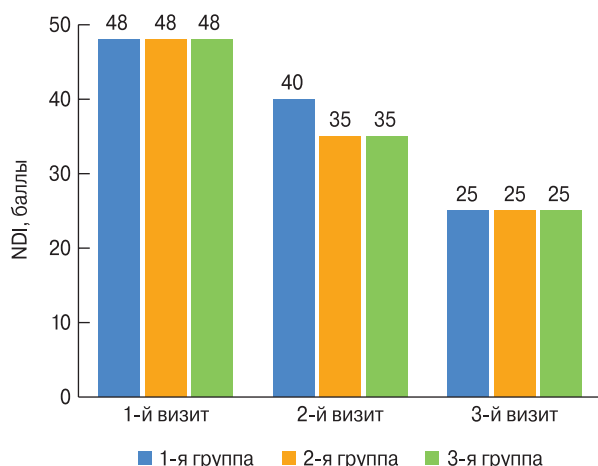


Рис. 2. Динамика показателя NDI (медиана) у обследованных.

Подобно динамике интенсивности боли, ко 2-му и 3-му визитам показатели NDI достоверно снизились во всех группах ($p < 0,05$) (см. рис. 2). На 2-м визите наблюдались значимые межгрупповые различия по показателю NDI ($H = 41,81$; $df = 2$; $p = 0,0$), в частности, между 1-й и 2-й группами ($U = 0,0$; $Z = 5,40$; $p = 0,0$) и между 1-й и 3-й группами ($U = 0,0$; $Z = 5,40$; $p = 0,0$). Любопытно, что динамика изменения влияния боли на повседневную активность на 2-м визите у пациентов 2-й и 3-й групп была сопоставимой (медиана NDI 35 баллов), достоверных различий между группами не было ($U = 196,5$; $Z = 0,081$; $p = 0,94$). На 3-м визите статистически значимых межгрупповых различий по показателю NDI выявлено не было ($H = 0,09$; $df = 2$; $p = 0,95$) – медиана 25 баллов.

Ни у одного пациента за период наблюдения не было зарегистрировано развития НЯ или нежелательных реакций, связанных с проводимой терапией. Ни один из пациентов не завершил участие в исследовании досрочно.

Обсуждение

Сведения о достоверной эффективности применения препарата Алфлутоп при обострении дорсопатии в качестве монотерапии и в комбинации с НПВП, полученные в ходе вышеописанного РКИ, ожидаемо не противоречат данным литературы об эффективности препарата при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника [29–38].

Полученные в настоящем исследовании результаты о краткосрочном превосходстве по скорости анальгезии “таргетного” введения препарата Алфлутоп в триггерную область над системным внутримышечным введением согласуются с данными предыдущих исследований: паравертебральное введение препарата при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии также быстрее купировало боль [14]. Преимущества паравертебрального введения перед внутримышечным введением в исследовании О.С. Левина и соавт. имели статистическую значимость в течение 3 мес наблюдения за пациентами и затем ее утрачивали

[14]. В настоящем исследовании к 30-му дню наблюдения, на 3-м визите, разница в степени анальгезии двух методик введения препарата утрачивала достоверность.

В целом, учитывая хондропротективный, регенеративный и структурно-модифицирующий эффекты препарата Алфлутоп, перспективно исследовать его эффективность в локальной инъекционной терапии широкого спектра заболеваний опорно-двигательного аппарата, энтезопатий, сопоставляя анальгетический эффект и качество ремиссии заболеваний с традиционно используемыми глюкокортикостероидами пролонгированного действия в режиме монотерапии или комбинированной терапии.

Обращает на себя внимание сопоставимая эффективность как в купировании боли, так и в изменении уровня ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее гибридной схемы введения препарата Алфлутоп и комбинации альтернирующего режима введения препарата Алфлутоп с НПВП. Данный результат особенно важен для формирования тактики терапии пациентов с острой болью в шее (или с обострением дорсопатии другой локализации) при наличии противопоказаний к использованию НПВП, сопутствующей соматической патологии, ограничивающей применение других АА. В нашем исследовании НЯ или нежелательных реакций от применения БКММР зарегистрировано не было. Согласно данным систематического обзора 2023 г., из 9 исследований, в которых оценивалась безопасность применения препарата Алфлутоп при хронической дорсопатии пояснично-крестцовой локализации, НЯ были зафиксированы только в 2 работах [13, 14, 34]. Частота развития побочных эффектов терапии препаратом Алфлутоп не отличалась от таковой при использовании плацебо [14]. Нежелательные явления в виде болезненности в месте инъекции, головной боли, головокружения, общего недомогания оценивались как несерьезные. Паравертебральные инъекции чаще, чем внутримышечные, вызывали болезненность в месте инъекции [14].

Несмотря на то что в данном исследовании принимали участие пациенты с неосложненной формой шейной дорсопатии – цервикаго, не имевшие признаков радикулопатии, невропатической боли и парезов, БКММР могут использоваться и в более сложных клинических ситуациях. Так, эффективность препарата была показана при вертеброгенной цервикобрахиалгии [16]. Особого внимания заслуживает открытое РКИ Ф.А. Хабирова и соавт. по изучению эффективности и безопасности БКММР при вертеброгенной люмбоишиалгии [38]. Дополнительное включение БКММР в стандартную схему терапии (НПВП диклофенак по 100 мг/сут или кетопрофен по 150 мг/сут, лечебная физкультура, локальная инъекционная терапия миофасциальных триггерных точек с применением 0,5% раствора новокаина либо 1% раствора лидокаина) ускорило снижение интенсивности боли, формировало тенденцию к снижению индекса выраженности ишиалгии без развития НЯ у пациентов с люмбоишиалгией, имевших в 100% случаев невро-

патическую боль, а в части случаев и парезы стопы легкой степени.

У пациентов с хронической неспецифической болью в нижней части спины ($n = 40$) применение препарата Алфлутоп по стандартной методике достоверно снизило интенсивность боли (по ВАШ), ее невропатический компонент (согласно Лидской шкале оценки невропатической боли), повысило уровень болевого порога (согласно данным цифровой прессиорной альгометрии), а также улучшило жизнедеятельность пациентов (по данным опросника Роланда–Морриса) через 3 мес от начала лечения [36].

Целесообразность включения БКММР в комплексную терапию острой или хронической дорсопатии оправдана патогенетически. По данным клинко-экспериментальных исследований, в процессах дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника и развитии боли важную роль играют воспалительные реакции [39]. У пациентов с люмбоишалгией выраженность боли коррелировала с концентрацией интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в сыворотке крови и в биопсийном материале [40]. Хроническое нейровоспаление при хронической боли в нижней части спины (ХБНЧС) модулирует синаптическую передачу в центральной нервной системе, благодаря чему формируется центральная сенситизация и происходит усиление боли [35]. Применение БКММР у пациентов с ХБНЧС позволило значимо ингибировать экспрессию ФНО- α , что достоверно коррелировало со снижением невропатического компонента боли по данным опросника по невропатической боли из 4 вопросов (Douleur Neuropathique en 4 questions). Авторы подытожили, что использование лекарственного средства Алфлутоп может быть рассмотрено как эффективный метод лечения пациентов с ХБНЧС, позволяющий воздействовать на процесс нейровоспаления как на одну из ведущих причин изменения характера боли и ее хронизации.

Ограничением применения гибридной методики введения препарата Алфлутоп является потребность в выполнении каждой 3-й инъекции врачом, владеющим навыками локальной инъекционной терапии.

Заключение

Гибридная методика применения препарата Алфлутоп при острой боли в шее, обострении шейной дорсопатии, подразумевающая его внутримышечное введение по 2 мл на 1-й, 3-й, 7-й, 9-й, 13-й, 15-й и 19-й дни лечения и локальное введение в триггерную область (в межкостное пространство $C_{VI}-C_{VII}$) на 5-й, 11-й и 17-й дни лечения (т.е. каждая 3-я инъекция), позволяет достичь значимо более выраженного снижения интенсивности боли и нарушений жизнедеятельности из-за боли в шее через 15 дней после начала терапии в сравнении с только системным (внутримышечным) применением препарата Алфлутоп, а также обладает сопоставимой эффективностью в отношении анальгезии и коррекции нарушений жизнедеятельности

с использованием комбинации мелоксикама по 15 мг/сут в течение 7 дней с альтернирующим режимом введения лекарственного препарата. Препарат продемонстрировал высокий профиль безопасности в исследовании, что в совокупности с уже имеющимся опытом его применения является основанием для рекомендации препарата при острой боли в шее у коморбидных пациентов при наличии противопоказаний к применению НПВП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, Birbeck G, Burstein R, Chou D, Dellavalle R, Danaei G, Ezzati M, Fahimi A, Flaxman D, Gabriel S, Gakidou E, Kassebaum N, Khatibzadeh S, Lim S, Lipshultz SE, London S, MacIntyre MF, Mokdad AH, Moran A, Moran AE, Mozaffarian D, Murphy T, Naghavi M, Pope C, Roberts T, Salomon J, Schwebel DC, Shahrzaz S, Sleet DA, Abraham J, Ali MK, Bartels DH, Bhalla K, Birbeck G, Chen H, Criqui MH, Dahodwala, Ding EL, Dorsey ER, Ebel BE, Ezzati M, Fahami, Flaxman S, Flaxman AD, Gonzalez-Medina D, Grant B, Hagan H, Hoffman H, Kassebaum N, Khatibzadeh S, Leasher JL, Lin J, Lipshultz SE, Lozano R, Lu Y, Mallinger L, McDermott MM, Micha R, Miller TR, Mokdad AA, Mokdad AH, Mozaffarian D, Naghavi M, Narayan KM, Omer SB, Pelizzari PM, Phillips D, Ranganathan D, Rivara FP, Roberts T, Sampson U, Sanman E, Sapkota A, Schwebel DC, Sharaz S, Shivakoti R, Singh GM, Singh D, Tavakkoli M, Towbin JA, Wilkinson JD, Zabetian A, Alvarado M, Baddour LM, Benjamin EJ, Bolliger I, Carnahan E, Chou D, Chugh SS, Cohen A, Colson KE, Cooper LT, Couser W, Criqui MH, Dabhadkar KC, Jarlais, Dicker D, Duber H, Engell RE, Felson DT, Finucane MM, Fleming T, Forouzanfar MH, Freedman G, Freeman MK, Gakidou E, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Gosselin R, Gutierrez HR, Havmoeller M, Hoffman H, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayarman S, Johns N, Kassebaum N, Khatibzadeh S, Lan Q, Leasher JL, Lozano R, Lu Y, Mallinger L, Meltzer M, Mensah GA, Michaud C, Miller TR, Mock C, Moffitt TE, Mokdad AA, Naghavi M, Nelson RG, Olives C, Ortblad K, Ostro B, Raju M, Razavi H, Ritz B, Sacco RL, Sampson U, Shibuya K, Silberberg D, Singh JA, Steenland K, Taylor JA, Thurston GD, Vavilala MS, Vos T, Wagner GR, Weinstock MA, Weisskopf MG, Wulf S; U.S. Burden of Disease Collaborators. The state of US health, 1990–2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. JAMA 2013;310(6):591-608.
- Fejer R, Kyvik KO, Hartvigsen J. The prevalence of neck pain in the world population: a systematic critical review of the literature. European Spine Journal 2006;15(6):834-48.
- Hogg-Johnson S, van der Velde G, Carroll LJ, Holm LW, Cassidy JD, Guzman J, Côté P, Haldeman S, Ammendolia C, Carragee E, Hurwitz E, Nordin M, Peloso P; Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and its Associated Disorders. The burden and determinants of neck pain in the general population: results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and its Associated Disorders. Spine 2008 Feb;33(4 Suppl):S39-51.
- Binder AI. Neck pain. BMJ Clinical Evidence 2008 Aug;2008:1103.
- Fernández-de-las-Peñas C, Hernández-Barrera V, Alonso-Blanco C, Palacios-Ceña D, Carrasco-Garrido P, Jiménez-Sánchez S, Jiménez-García R. Prevalence of neck and low back pain in community-dwelling adults in Spain: a population-based national study. Spine 2011 Feb;36(3):E213-9.
- Верткин А.Л. Коморбидный пациент. Руководство для практических врачей. М.: Эксмо-Пресс; 2015. 160 с.
- Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А., Барбараш О.Н., Гарганеева Н.П., Дошниц В.Л., Драпкина О.М., Дудинская Е.Н., Котовская Ю.В., Лила А.М., Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Миллер О.Н., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Рунихина Н.К.,

- Сайганов С.А., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Уринский А.М., Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017;16(6):5-56.
8. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П., Алексеева Л.И., Абузарова Г.Р., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Копенкин С.С., Лайла А.М., Лапина Т.Л., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Ребров А.П., Скоробогатых К.В., Чичасова Н.В. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология 2018;56(прил. 1):1-29.
 9. Zhu X, Sang L, Wu D, Rong J, Jiang L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 2018 Jul;13(1):170.
 10. Шарапова Е.П., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., Аникин С.Г., Стребкова Е.А., Лиля А.М., Мазуров В.И., Шостак Н.А., Шмидт Е.И., Илванова Е.П. 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. *Современная ревматология* 2020;14(1):67-73.
 11. Мамчур В.И., Носивец Д.С. Фармакологія хондропротекторів. Можливості медикаментозного захисту синовіальних суглобів і хрящової тканини. *Фармацевтичний кур'єр* 2013;5:22-7.
 12. Ковальчук В.В. Применение препарата Алфлутоп как возможность повышения эффективности традиционной терапии болевых, страдающих болями в спине. *Русский медицинский журнал* 2014;10:777-9.
 13. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Смирнова А.А., Яковлев Е.В. Клиническая эффективность и профиль безопасности алфлутопа в комплексной терапии хронических дорсопатий пояснично-крестцовой локализации: систематический обзор и метаанализ. *Manage Pain* 2023;3:10-23.
 14. Левин О.С., Олюнин Д.Ю., Голубева Л.В. Эффективность алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. *Научно-практическая ревматология* 2004;4:80-4.
 15. Тыньтерова А.М., Рачин А.П., Дорогинина А.Ю. Возможность терапии пациентов с болями в области шеи, плеча, верхней конечности. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение* 2019;7:17-20.
 16. Левин О.С., Мосейкин И.А., Казакова Т.В., Гришин Д.В., Путилина М.В., Садовый И.В., Черникова И.В., Афанасьева Е.В., Дроздова Л.Н., Шестерня П.А., Шкендерова И.М. Эффективность алфлутопа при вертеброгенной цервикобрахиалгии. *Фарматека* 2008;6(160):52-8.
 17. Якушин М.Я., Герасимов А.В., Багин В.Н. Использование препарата алфлутоп в лечении рефлекторных проявлений остеохондроза. *Современные технологии диагностики и лечения в неврологии* 2005:147-50.
 18. Sharrak S, Al Khalili Y. Cervical disc herniation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546618/> Accessed 2024 Oct 28.
 19. Яковлев Е.В., Смирнов А.А., Живолупов С.А., Гневышев Е.Н., Мохова Е.С., Тероева Ю.А., Алиев Р.В., Мохов Д.Е., Овсепьян А.Л. Анатомическая оценка изолированного влияния биомеханических факторов на процесс формирования смещений дискового материала за пределы пространства межпозвонковых дисков шейного отдела позвоночника в структуре дорсопатий. *Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал)* 2022;6(2):32-44.
 20. Исайкин А.И. Боль в шейном отделе позвоночника. Трудный пациент 2012;10(7):36-44.
 21. Табеева Г.Р. Боль в шее: клинический анализ причин и приоритетов терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2019;11(прил. 2):69-75.
 22. Jensen RK, Dissing KB, Jensen TS, Clausen SH, Arnbak B. The association between cervical degenerative MRI findings and self-reported neck pain, disability and headache: a cross-sectional exploratory study. *Chiropractic & Manual Therapies* 2023 Oct;31(1):45.
 23. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care & Research* 2011 Nov;63(Suppl 1):S240-52.
 24. Бахтадзе М.А., Проскуряков К.В., Лусникова И.В. Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее: модификация русскоязычной версии опросника. *Российский журнал боли* 2020;18(3):54-60.
 25. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Абузарова Г.Р., Амелин А.В., Балязин В.А., Баранцевич Е.Р., Баринов А.Н., Барулин А.Е., Бельская Г.Н., Быков Ю.Н., Данилов А.Б., Доронина О.Б., Древалль О.Н., Евсеев М.А., Загорюлько О.И., Исагулян Э.Д., Калинин П.П., Каракулова Ю.В., Каратеев А.Е., Копенкин С.С., Курушина О.В., Медведева Л.А., Парфенов В.А., Сергиенко Д.А., Строков И.А., Хабиров Ф.А., Широков В.А. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли* 2018;16(57):5-41.
 26. Лихачев С.А., Усова Н.Н., Савостин А.П., Линков М.В. Синдром центральной сенситизации. *Медицинские новости* 2018;1(280):19-23.
 27. Букун К. Клиническое исследование костей, суставов и мышц. М.: Медицинская литература; 2012. 352 с.
 28. Verhagen AP, Brown H, Hancock M, Anderson D. Test procedures and positive diagnostic criteria of the upper limb tension tests differ: a systematic review of the DiTA database. *Brazilian Journal of Physical Therapy* 2023 Nov-Dec;27(6):100558.
 29. Хабиров Ф.А., Девликамова Ф.И., Кадырова Л.Р., Мавлиева Г.М. Изучение клинической эффективности препарата Алфлутоп при коротком курсовом лечении больных остеохондрозом. *Вертеброневрология* 2004;11(1-2):83-5.
 30. Ходырев В.Н., Голикова Л.Г. Клиническая эффективность алфлутопа при остеохондрозе позвоночника (12-месячное исследование). *Научно-практическая ревматология* 2005;2:33-6.
 31. Данилов А.Б., Жаркова Т.Р., Ахметджанова Л.Т. Анальгетические свойства препарата Алфлутоп в лечении хронической боли в спине. *Consilium Medicum. Неврология/ревматология* 2010;2:26-9.
 32. Левин О.С. Как предупредить хронизацию боли в спине: роль хондропротекторов. *Consilium Medicum* 2015;17(2):75-8.
 33. Радоуцкая Е.Ю., Новикова И.И., Ерофеев Ю.В. Опыт применения алфлутопа в лечении профессиональной вертеброгенной патологии. *Профилактическая медицина* 2019;22(6):112-7.
 34. Живолупов С.А., Данилов А.Б., Баранцевич Е.Р., Самарцев И.Н., Курушина О.В., Барулин А.Е., Верткин А.Л., Доронина О.Б., Доронина К.С., Визило Т.Л., Бельская Г.Н., Сергиенко Л.А., Заболотских Н.В., Курганова Ю.М. Эффективность и безопасность применения препарата Алфлутоп при лечении болевого синдрома в нижней части спины. *Manage Pain* 2020;1:41-9.
 35. Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Баранцевич Е.Р., Данилов А.Б. Оценка терапевтической эффективности алфлутопа в комплексном лечении пациентов с хронической болью в нижней части спины (наблюдательное исследование ЦЕЙТНОТ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2021;121(2):24-30.
 36. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Пономарев В.В. Количественная оценка и анализ центральных механизмов анальгети-

ческого эффекта алфлутопа у пациентов с хронической болью в нижней части спины. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021;121(10):38-44.

37. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Пономарев В.В. Оценка эффективности алфлутопа в таргетной терапии дорсалгий пояснично-крестцовой локализации у больных с постковидным синдромом (наблюдательное исследование АЛЪКОР). Терапия 2022;8(8):137-45.
38. Хабиров Ф.А., Рогожин А.А., Исмаилова А.А., Сабирова Л.Ф. Открытое проспективное исследование эффективности и без-

опасности терапии биоактивным концентратом мелких морских рыб у больных вертеброгенной люмбагоишалгией. Современная ревматология 2022;16(3):60-6.

39. Schroeder M, Viezens L, Schaefer C, Friedrichs B, Algenstaedt P, R  ther W, Wiesner L, Hansen-Algenstaedt N. Chemokine profile of disc degeneration with acute or chronic pain. Journal of Neurosurgery. Spine 2013 May; 18(5):496-503.
40. Jungen MJ, Ter Meulen BC, van Osch T, Weinstein HC, Ostelo RWJG. Inflammatory biomarkers in patients with sciatica: a systematic review. BMC Musculoskeletal Disorders 2019 Apr; 20(1):156.

Hybrid Approach to Using Bioactive Concentrate of Small Marine Fish in the Treatment of Acute Neck Pain (Results of an Open Observational Randomized Study)

S.A. Zhivolupov, A.A. Smirnova, and I.N. Samartsev

Back pain of different localizations is a severe sociomedical challenge. High incidence of neck pain, growing rate of comorbidity with the increase in age of patients and associated limitations for use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) actualize the search for efficient and safe adjuvant analgesics. Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis are especially interesting for the treatment of back pain, characterized by symptom-modifying and structure-modifying properties. Alflutop is one of the outstanding examples of this drug group, with a bioactive concentrate of small marine fish (BCSMF) as an active ingredient. The aim of this study was to compare the efficacy and safety of using BCSMF (Alflutop) in different regimens of therapy (exclusively parenteral (intramuscular) injections or parenteral and local injections, every third one performed in the trigger area, i.e. interspinous space $C_{vi}-C_{vii}$) and combined therapy (Alflutop administered in accordance with the standard regimen with meloxicam 15 mg/day for 7 days) in patients with acute neck pain. The study included 60 patients with acute neck pain (exacerbation duration less than 1 month) treated on an outpatient basis. Patients were randomly assigned to 3 groups of 20 subjects and received different therapy: group 1 received intramuscular injections of 2 mL Alflutop every second day № 10 (alternating regimen); group 2 received meloxicam orally 15 mg/day for 7 days and intramuscular injections of 2 mL Alflutop every second day № 10; group 3 received parenteral and local injections (a hybrid regimen with every third injection performed in the trigger area, i.e. interspinous space $C_{vi}-C_{vii}$). The treatment efficacy was assessed using pain visual analogue scale (VAS) and neck disability index (NDI). The treatment safety was evaluated based on the detection of adverse events. At the second (day 15 of treatment $\pm$ 1 day) and third (study day 30 $\pm$ 1 day, 11 days after the end of treatment course $\pm$ 1 day) visits, VAS and NDI parameters statistically decreased in all study groups ($p < 0.05$). At the second visit the degree of analgesia and NDI changes in groups 2 and 3 were comparable ($p > 0.05$) and superior to the parameters of group 1 ($p < 0.05$). At the third visit no statistical intergroup differences were detected. No adverse events were detected throughout the follow-up period. Monotherapy of acute neck pain with BCSMF showed its efficacy and safety. A hybrid regimen of Alflutop administration surpassed (according to VAS) the intramuscular administration of the drug in alternating regimen in rate of therapeutic effect development and was comparable with the combination of alternating regimen of Alflutop administration and a 7-day course of meloxicam at a dose of 15 mg/day in the expressiveness and rate of therapeutic effect development. Good safety profile of Alflutop demonstrated in this study together with the available experience of its use allow recommending this drug for acute neck pain in comorbid patients in the presence of contraindications against the use of NSAIDs.

Key words: acute neck pain, cervical dorsopathy, therapy, bioactive concentrate of small marine fish, Alflutop, chondroprotective agent, symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, efficacy, safety, hybrid approach.