ОБЗОРЫ/REVIEWS

Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований

Каратеев А.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Инъекционный препарат Алфлутоп® (биоактивный концентрат мелкой морской рыбы, БКММР) относится к фармакологической группе симптоматических лекарственных средств замедленного действия (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA). Этот препарат широко используется в нашей стране на протяжении 25 лет. За это время в России и странах постсоветского пространства было проведено 37 его клинических исследований (n=3676), главным образом у пациентов с остеоартритом (ОА) коленного сустава (КС) и неспецифической болью в спине. В основном это открытые исследования, существенная часть из которых выполнена на хорошем методическом уровне, с использованием активного контроля и современных методов оценки результатов лечения. Две работы представляют собой двойные слепые плацебо-контролируемые исследования (ДСПКИ), проведенные с соблюдением современных требований доказательной медицины, – это оценка эффективности БКММР при ОА КС и вертеброгенной люмбоишиалгии. Все исследования показали хороший терапевтический потенциал БКММР: в среднем после курсового применения препарата отмечается снижение интенсивности боли на 40–60% по сравнению с исходным уровнем. Двухлетнее ДСПКИ эффективности БКММР при ОА КС также подтвердило наличие у БКММР значимого структурно-модифицирующего действия. При этом, по данным всех работ, БКММР хорошо переносился и очень редко вызывал нежелательные реакции, требовавшие прерывания лечения.

Ключевые слова: *биоактивный концентрат мелкой морской рыбы; остеоартрит; неспецифическая боль в спине; тендинит; бурсит; трохантерит; эпикондилит; эффективность; безопасность.*
Контакты: *Андрей Евгеньевич Каратеев;* ***aekarat@yandex.ru***
Для ссылки: *Каратеев А.Е. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. Современная ревматология. 2020;14(4):111–124.*
DOI*: 10.14412/1996-7012-2020-4-111-124*

Bioactive concentrate from small sea fish: evaluation of the efficacy and safety of the drug on the basis of the analysis of 37 clinical trials

Karateev A.E.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Injectable Alflutop® (the bioactive concentrate from small sea fish (BCSSF)) belongs to the pharmacological group of symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis. This drug has been widely used in our country for 25 years. During this time, 37 of its clinical trials (n=3676) have been conducted in Russia and post-Soviet countries, mainly in patients with knee osteoarthritis (OA) and nonspecific back pain. These are mainly open-label trials, a major portion of which has been performed at the good methodological level, by using active control and up-to-date methods to assess treatment results. Two works are double-blind placebo-controlled trials (DBPCTs) conducted in compliance with the modern requirements of evidence-based medicine – this is an evaluation of the efficacy of BCSSF in knee OA and vertebrogenic lumbar ischialgia. All the trials have shown a good therapeutic potential of BCSSF: on the average, after the cycle use of the agent, there is a 40–60% decrease in pain intensity as compared to the baseline level. A two-year DBPCT of the efficacy of BCSSF in knee OA has also confirmed that the concentrate has a structure-modifying effect. At the same time, all the trials have demonstrated that BCSSF is well tolerated and very rarely causes adverse reactions that require discontinuation of treatment.

Keywords: *bioactive concentrate from small sea fish; osteoarthritis; nonspecific back pain; tendinitis; bursitis; trochanteritis; epicondylitis; efficacy; safety.*
Contact: *Andrey Evgenyevich Karateev;* ***aekarat@yandex.ru***
For reference: *Karateev AE. Bioactive concentrate from small sea fish: evaluation of the efficacy and safety of the drug on the basis of the analysis of 37 clinical trials. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):111–124.*
DOI*: 10.14412/1996-7012-2020-4-111-124*

В последние годы кардинально изменились подходы к диагностике и лечению наиболее распространенного заболевания суставов – остеоартрита (ОА) [1]. Еще полтора десятилетия назад ОА рассматривался большинством врачей как неуклонно прогрессирующая «возрастная» патология с безысходным функциональным прогнозом, предсказуемым ухудшением качества жизни и инвалидизацией пациентов, но в целом достаточно безопасная в отношении развития угрожающей органной патологии. Соответственно, и тактика лечения ОА заключалась в использовании «по требованию» симптоматических обезболивающих средств, физиотерапевтических методик, реабилитации и ожидании неизбежной хирургической операции [2, 3].

Сегодня ситуация изменилась. Во-первых, доказано, что ОА – вовсе не «безобидная» патология пожилых людей, а серьезное, угрожающее жизни заболевание. Основные проявления ОА – хроническая боль, по интенсивности не уступающая выраженности болевых ощущений при таких иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, как ревматоидный артрит; метаболические нарушения, сопровождающиеся системной воспалительной активностью; гиподинамия и саркопения; депрессия и тревожность; связанная с дистрессом активация симпатико-адреналовой системы, которая приводит к дестабилизации артериальной гипертензии (АГ) и повышению риска тромбоэмболических событий – существенно увеличивают риск гибели от кардиоваскулярных осложнений [4–7]. Так, по данным недавно опубликованного методического обзора R.J. Cleveland и соавт. [6], вероятность летального исхода при клинически выраженном ОА коленного сустава (КС) на 60% выше, чем в общей популяции.

Вместе с тем радикальное хирургическое вмешательство при ОА не гарантирует полного терапевтического успеха. По многолетней статистике, более чем у 20% больных ОА после эндопротезирования КС развивается синдром хронической послеоперационной боли, который в значительной степени снижает положительный результат дорогостоящего и сложного хирургического лечения [8]. При этом риск данного осложнения особенно высок у пациентов, исходно имевших выраженную стойкую боль, серьезные функциональные нарушения и значительные структурные изменения [9].

Еще один принципиальный аспект, который меняет подход к ведению больных ОА, – появление концепции «раннего» ОА. Масштабные когортные исследования последних лет (в частности, «Osteoarthritis Initiative») подтверждают наличие первых клинических и инструментальных признаков ОА у относительно молодых людей (40–50 лет). Очевидно, что возможность диагностики ОА на начальной стадии открывает «окно возможностей» для патогенетической терапии, направленной на эффективное замедление развития болезни и сохранение трудоспособности и социальной активности у наиболее деятельной и социально значимой части населения [3, 10, 11].

Изменилось и представление о патогенезе ОА. Если раньше это заболевание рассматривалось как «дегенеративное», то сегодня большинство экспертов считают центральным элементом прогрессирования структурных изменений и хронизации боли при ОА персистирующее воспаление, связанное с избыточной неконтролируемой агрессией макрофагов и других клеток врожденной иммунной системы против высокодифференцированных клеток сустава (хондроцитов, остеоцитов, тендиноцитов и др.), испытывающих чрезмерный механической стресс [12, 13].

Больные ОА нуждаются в активном, комплексном и последовательном лечении, которое должно начинаться как можно раньше. Это представление стало мощным стимулом для разработки новых средств патогенетической терапии ОА [1]. В настоящее время ведутся клинические испытания ряда инновационных препаратов, таких как сприфермин (рекомбинантный фактор роста фибробластов), ингибиторы металлопротеиназ, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и Wnt-сигнального пути; внедряются в практику ингибиторы фактора роста нервов α; обсуждается возможность применения ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 1 и фактора некроза опухоли α (ФНОα) и др. [14–17].

Переосмысляется стратегия использования уже имеющихся препаратов, в первую очередь симптоматических лекарственных средств замедленного действия (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA) для лечения ОА. Уже само название «симптоматические» средства, т. е. позволяющие контролировать отдельные проявления, но не течение болезни, отражало известный скепсис ряда экспертов в отношении эффективности препаратов этой группы. «Симптоматическое» средство можно назначать лишь для купирования обострений и нерегулярно, разумеется, с учетом того, что эффект SYSADOA развивается не быстро. Однако в настоящее время у большинства российских и европейских специалистов, занимающихся лечением ОА, необходимость обязательного включения SYSADOA в программу терапии этого заболевания, причем на постоянной основе, не вызывает сомнений. И это связано не только с их доказанным структурно-модифицирующим эффектом (для максимального развития которого требуется лечение как минимум в течение 12–24 мес), но и с пониманием насущной потребности в постоянном контроле хронической боли при ОА [1, 18, 19]. И речь идет о лечении не только ОА крупных суставов, но и хронической неспецифической боли в спине (НБС). Хорошо известно, что развитие НБС в большинстве случаев связано с ОА фасеточных или крестцово-подвздошных суставов, а также спондилезом – воспалительно-дегенеративным процессом, поражающим позвонки и межпозвоночные диски, патогенез которого идентичен таковому ОА [20–22].

Большой интерес практикующих врачей и пациентов к SYSADOA, которые рассматриваются в качестве «базисных» средств для лечения ОА, приводит к постоянному увеличению числа препаратов этой группы, различных по биохимической структуре и технологии синтеза, но сходных по клинической «точке приложения», что неизбежно создает проблему выбора конкретного лекарственного средства [23–26]. Вероятно, в этой ситуации наиболее правильным будет определение преимуществ того или иного препарата с позиции доказательной медицины, предполагающей анализ данных о его эффективности и безопасности, полученных в ходе хорошо организованных клинических исследований (КИ). Именно с позиций доказательной медицины в настоящем обзоре проведен анализ терапевтических преимуществ одного из наиболее популярных в нашей стране SYSADOA – Алфлутопа® (биоактивный концентрат мелкой морской рыбы, БКММР).

БКММР предназначен для парентерального (внутримышечного, в/м и внутрисуставного, в/с) введения и пред-

ставляет собой очищенный, депротеинизированный и делипидизированный биологический продукт – раствор сульфатированных гликозаминогликанов (хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат), а также низкомолекулярных пептидов, аминокислот и микроэлементов. Механизм действия БКММР (как всех SYSADOA, основу которых составляют хондроитин и глюкозамин), продолжает изучаться. В ряде экспериментальных работ показана способность этого препарата подавлять активность агрессивных протеолитических ферментов (металлопротеиназ и ADAMTs), связывать молекулы адгезии (ICAM), блокировать клеточные рецепторы для провоспалительных цитокинов (в частности, ИЛ1β), препятствуя активации внутриклеточных сигнальных путей (реализуемых через NF-kB/IKK), что снижает воспалительное повреждение и апоптоз хондроцитов и остеоцитов. Он также способен подавлять синтез факторов роста (таких, как сосудистый эндотелиальный фактор роста), сдерживая прогрессирование дегенеративных изменений, неоангиогенеза, фиброза и гетеротопической оссификации. Имеются данные, что БКММР способствует восстановлению хряща и межклеточного матрикса, активируя регулятор транскрипции SOX9, который играет важную роль в пролиферации и дифференцировке хондроцитов, а также повышает их метаболический потенциал. В целом БКММР оказывает активное метаболическое действие, стимулируя синтез эндогенных протеогликанов, составляющих основу межклеточного матрикса суставного хряща и белковой части синовиальной жидкости и обеспечивающих их гидрофильность и амортизационные (вязкоэластические) свойства [27–29]. Имеются данные о дополнительных благоприятных эффектах БКММР, которые расширяют возможности клинического использования этого препарата. Так, показано, что при использовании БКММР наблюдается увеличение концентрации цитопротективных простагландинов (в частности, простагландина E_2) в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, что значительно повышает ее устойчивость к повреждающему действию нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [30, 31].

Для получения информации о КИ Алфлутопа® нами был проведен поиск в интернете – в русскоязычном сегменте Google, на сайтах e-LIBRARY, PubMed и Medline – по ключевым словам: «Алфлутоп», «биоактивный концентрат мелкой морской рыбы», «остеоартрит», «остеоартроз», «остеохондроз», «боль в нижней части спины», «дорсопатия», «лечение». В результате удалось найти 37 КИ, проведенных с 1995 по 2020 г., в которых изучалось лечебное действие БКММР (Алфлутоп®) с четким определением критериев оценки его эффективности и безопасности (табл. 1–5).

Все отобранные КИ, включавшие в общей сложности 3676 пациентов, были проведены в России или странах постсоветского пространства. Судя по данным КИ, БКММР рассматривался врачами и исследователями не как специализированный препарат (SYSADOA, «хондропротектор») для лечения ОА, а как универсальное противовоспалительное и анальгетическое средство с весьма широким спектром благоприятных эффектов при самых разных заболеваниях и патологических состояниях, связанных с поражением скелетно-мышечной системы. Поэтому в КИ БКММР изучалось его применение при четырех основных состояниях: ОА КС; НБС; поражение околосуставных мягких тканей (ПОМТ); реабилитация после травм и ортопедических операций.

БКММР при ОА КС

Имеется как минимум 15 КИ (n=1216), в которых оценивался терапевтический потенциал БКММР при ОА КС [32–48]. Практически все эти работы были проведены в открытом формате, за исключением 2-летнего двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (ДСПКИ) Л.И. Алексеевой и соавт. [40, 41]. К сожалению, различия в дизайне КИ и критериях оценки эффективности лечения не позволяют провести их полноценный метаанализ – в одних работах использовались в/с инъекции БКММР (№5–6), в других – в/м введение (№20) или сочетание этих методов. Тем не менее по данным этих КИ можно определить среднюю динамику уменьшения выраженности боли после первого курса БКММР, которая составила от 25,0 до 58,6% (в среднем 43,1%) при оценке по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и индексу WOMAC боль. Сравнение длительных результатов лечения с использованием комбинации в/с и в/м или только в/м инъекций показывает в целом сходные результаты. Так, в 2-летнем КИ В.Н. Ходырева и соавт. [36], в котором сочетали в/с и в/м инъекции БКММР, снижение выраженности боли по ВАШ к концу наблюдения составило 46,0%. В ДСПКИ Л.И. Алексеевой и соавт. [40] динамика боли по WOMAC боль на фоне стандартных курсов в/м введения БКММР через 2 года достигла 57,5%.

Первые данные о применении БКММР при ОА КС появились в 1995 г., когда была опубликована работа Л. Гроппа и соавт. [32]. В этом открытом 12-месячном КИ проводилось сравнение эффективности двух курсов в/м (№21), в/с (№5–6) и комбинированного (в/м + в/с) применения БКММР у 150 больных ОА. При всех вариантах использования БКММР получен статистически значимо лучший эффект, чем в контроле (препараты Фибс и алоэ). Важный аспект данного КИ – оценка не только клинических, но и ряда лабораторных показателей. Так, было отмечено значимое повышение внутрисуставной концентрации гиалуроновой кислоты у больных, получавших БКММР: на 80,0 и 120 мг/мл при в/с инъекциях и на 50 мг/мл при в/м введении.

Серьезным подтверждением эффективности БКММР при ОА КС стали результаты уже упомянутой работы Л.И. Алексеевой и соавт. [40], выполненной в соответствии международными стандартами доказательной медицины. В этом 2-летнем ДСПКИ пациенты (n=90) получили 4 последовательных курса (через 6 мес) по 20 в/м инъекций активной субстанции БКММР или физиологического раствора. Показано отчетливое преимущество БКММР по динамике всех показателей индекса WOMAC (боль, скованность, функция и общий). Кроме того, использование БКММР позволило добиться отмены или снижения дозы НПВП (ибупрофен) у всех пациентов, которым назначали этот препарат. Суммарно число ответивших на лечение по критерию OMERACT–OARSI (Outcome Measures in Rheumatology – Osteoarthritis Research Society International) составило в группе БКММР 73%, в контрольной группе – 40% (рис. 1). Благодаря большой длительности этого исследования в нем оценивали структурно-модифицирующий эффект БКММР [41]. Так, сужение суставной щели было отмечено у 42,5% больных, получавших плацебо, и

Таблица 1. Основные клинические исследования эффективности БКММР (Алфлутоп®) при ОА КС
Table 1. Main clinical trials of the efficacy of BCSSF (Alflutop®) in knee OA

Авторы	План исследования	Результаты	НЯ
Л. Гроппа и соавт., 1995 [32]	Больные ОА КС (n=150). Группа 1: БКММР в/м ежедневно (№21); группа 2: БКММР в/с 2 раза в неделю (всего №5–6); группа 3: БКММР в/с (№5–6) + в/м (№21); группа 4: контроль (препараты Фибс, алоэ). Два курса через 6 мес, оценка эффекта через 12 мес	Значительное/удовлетворительное улучшение: группа 1 – 50%; группа 2 – 70%; группа 3 – 95%; группа 4 – 12%. Время прохождения 1000 м уменьшилось на 35; 45; 75% и увеличилось на 15% соответственно. В группах 1–3 статистически значимое уменьшение выраженности синовита по сравнению с группой 4	Не отмечено
Г.В. Лукина и Я.А. Сигидин, 1996 [33]	Больные ОА КС (n=32). Группа 1: БКММР в/м ежедневно (№21); группа 2: БКММР в/с 2 раза в неделю (№6) + в/м (№21), оценка эффекта через 6 мес	Улучшение / значительное улучшение у 90% больных в обеих группах	2 случая дерматита в месте в/м инъекции, 1 – боли в икроножных мышцах (не потребовалось отмены лечения), 1 – боли после в/с инъекции (отмена терапии)
Н.И. Коршунов и соавт., 1998 [34]	Больные ОА КС (n=49). Группа 1: БКММР в/с 2 раза в неделю (№6), затем в/м (№21), 2 курса в течение года; группа 2: прием НПВП. Оценка клинического эффекта и прогрессирования ОА по данным МРТ через 12 мес	Снижение боли при движении в группе 1 с 2,5 до 1,5 балла (по 5-балльной шкале). Площадь суставного хряща с латеральной и медиальной стороны через 12 мес (по данным МРТ): группа 1 – 262±18,7 и 266±21,4 мм^2; группа 2 – 189±14,6 и 215±15,3 мм^2 (для обеих групп p<0,05)	Не отмечено
Г.В. Лукина и соавт., 2004 [35]	Больные ОА КС (n=45). Группа 1: БКММР в/м ежедневно (№21); группа 2: БКММР в/с 2 раза в неделю (№6), затем в/м (№21); группа 3: комбинированное в/с и в/м введение БКММР. Оценка эффекта через 12 мес	Улучшение / значительное улучшение в группах 1, 2 и 3 у 78; 86 и 92% соответственно; не отмечено рентгенологического прогрессирования ОА	5 случаев боли после в/с инъекции (отмена лечения у 2 больных), 1 случай дерматита в месте в/м инъекции (отмена терапии)
В.Н. Ходырев и соавт., 2003 [36]	Больные ОА КС (n=51). Группа 1 (n=20): БКММР в/с 2 раза в неделю (№6), курсы 2 раза в год, затем в/м (№21); группа 2 (n=31): прием НПВП. Оценка эффекта через 2 года	Динамика боли при ходьбе (по ВАШ, мм) исходно и через 2 года: группа 1 – 56,2±2,9 и 30,3±3,4 мм; группа 2 – 50,26±1,59 и 49,6±1,6 мм (p<0,05)	Незначительная боль после в/с инъекций БКММР у 45% пациентов (не потребовалось отмены терапии), 1 случай аллергии (отмена терапии)
В.Н. Дроздов и Е.В Коломиец, 2005 [30]	Больные ОА КС и ТБС с НПВП-гастропатией, получающие противоязвенное лечение (n=40). Группа 1: БКММР в/м ежедневно (№20–21); группа 2: трамадол 200 мг/сут. Оценка эффекта через 8 нед	Динамика боли (по ЧРШ 0–10): группа 1 – с 5,4±0,2 до 2,3±0,3 балла; группа 2 – данные не приведены. У пациентов группы 1 установлено статистически значимо более быстрое заживление дефектов слизистой оболочки желудка	Не отмечено
В.А. Федорова и Н.В. Ерахторина, 2009 [37]	Больные с ОА КС (n=106). Курс БКММР в/м 1,0 мл (№20). Оценка эффекта через 12 нед	Снижение боли (по ВАШ 0–100 мм) с 75,5 до 6,9 мм	Не отмечено
М.С. Светлова, 2014, 2017 [38, 39]	Больные с ОА КС (n=204). Группа 1: БКММР сочетание в/с (№5) и в/м (№20) инъекций. Повторные курсы через 6 мес. Группа 2: НПВП + физиотерапия. Оценка эффекта через 5 лет	Динамика WOMAC (общий): группа 1 – с 728,64±170,5 до 609,32±167,22; группа 2 – с 776,95±189,05 до 814,16±168,91 (p<0,05). Сужение суставной щели (оценка в баллах 0–3): группа 1 (правый/левый КС) – с 1,07±0,70/1,06±0,71 до 1,67±0,78/1,64±0,89; группа 2 – с 1,06±0,74/1,07±0,75 до 2,34±0,88/2,39±0,87	Не отмечено
Л.И. Алексеева и соавт., 2013, 2014 [40, 41]	Больные ОА КС (n=90). Группа 1: БКММР в/м 1,0 мл (№20) 2 курса в год (всего 4 курса); группа 2: плацебо (физиологический раствор) в/м 1,0 мл (№20) 2 курса в год (всего 4 курса). Все больные получали ибупрофен 600–1200 мг/сут. Оценка эффекта в течение 2 лет	Статистически значимое различие между группой 1 и 2 по динамике индекса WOMAC боль (p<0,001), ответу по критерию OMERACT–OARSI (73 и 40%), снижению потребности в НПВП: отмена у 21% больных и снижение дозы у 79% в группе 1, снижение дозы у 23% в группе 2. Ухудшение	Группа 1: по 1 эпизоду ТГВ и ХВН (в обоих случаях отмена БКММР); группа 2 – зуд в области инъекции (отмена терапии)

Авторы	План исследования	Результаты	НЯ
		рентгенологической картины – в 6,1 и 38,4% случаев соответственно	
К.Ш. Сакибаев и соавт., 2015 [42]	Больные ОА КС (n=90). Группа 1: БКММР в/м 1,0 мл (№20), 3 курса через 6 мес; группа 2: БКММР в/с 2,0 мл (№6), затем в/м 1,0 мл (№20), 3 курса через 6 мес. Оценка эффекта через 1,5 года	Динамика боли (по ВАШ 0–100 мм): группа 1 – в покое с 60 до 25 мм, при движении с 80 до 35 мм; группа 2 – в покое с 60 до 18 мм, при движении с 80 до 25 мм	1 эпизод дерматита, 2 эпизода боли после в/с введения (отмена терапии во всех 3 случаях)
А.А. Попов и Е.А. Шамарина, 2016 [43]	Больные ОА КС (n=32). Группа 1: БКММР в/м 1,0 мл (№20); группа 2: Хондрогард в/с 1,0 мл (№6), затем в/м (№20), 3 курса через 6 мес. Оценка эффекта через 6 нед	Хороший и отличный эффект: группа 1 – 70,6% пациентов, группа 2 – 80,0%	Не отмечено
Л.К. Пошехонова и соавт., 2016 [44]	Больные ОА КС (n=60). БКММР в/с 2 мл (№5), затем в/м 1 мл (№20). Повторные курсы через 6 мес. Оценка эффекта через 2 года	Динамика боли (по ВАШ): при движении – с 54,21±1,75 до 29,51±3,15 мм, в покое – с 36,5±1,93 до 25,19±2,03 мм, индекс Лекена: с 13,97±2,56 до 7,52±1,15 балла	4 эпизода диспепсии, по 1 эпизоду диареи и метеоризма
Е.А. Трофимов и соавт., 2019 [45]	Больные с посттравматическим ОА КС (n=61). Группа 1: эторикоксиб 60 мг/сут; группа 2: БКММР в/м 1,0 мл (№20); группа 3: ГнК 1,5% 2,0 мл (№3). Оценка эффекта через 1 год	Динамика индекса WOMAC (общий): группа 1 – с 1005,89±69,69 до 816,74±73,81 мм; группа 2 – с 1017,39±53,1 до 619,24±40,13 мм; группа 3 – с 1024,44±64,06 до 732,56±64,21 мм (p<0,05 для БКММР по сравнению с НПВП и ГнК)	При использовании БКММР не отмечено
Л.И. Алексеева и соавт., 2019 [46], Е.П. Шарапова и соавт. 2020 [47]	Больные ОА КС (n=130). Группа 1: БКММР в/м 1,0 мл ежедневно (№20); группа 2: БКММР в/м 2,0 мл через день (№10). Оценка эффекта через 1,5 мес	Динамика индекса WOMAC боль: группа 1 – уменьшение на 21,8 мм, группа 2 – на 28 мм (p<0,001 по сравнению с исходными показателями); ответ по критерию OMERACT–OARSI – 84,6 и 81,5%	Легкие и умеренно выраженные, не потребовавшие отмены терапии в 12,3 и 27,7% случаев соответственно
Бердюгин К.А., 2020 [48]	Больные ОА КС (n=76). Группа 1: БКММР в/м 1,0 мл (№20) + ГнК в/с 1% раствор 2,0 мл (№3), 1 инъекция в неделю; группа 2: ГнК в/с 1% раствор 2,0 мл (№3), 1 инъекция в неделю. Оценка эффекта через 6 мес	Динамика индекса WOMAC боль: группа 1 – с 8 [7; 10] до 2 [1; 3]; группа 2 – с 9 [8; 11] до 4 [2; 5] (p<0,001 между группами)	Не отмечено

Примечание. ТБС – тазобедренный сустав; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ХВН – хроническая венозная недостаточность.
Note. HJ – hip joint; DVT – deep venous thrombosis; CVI – chronic venous insufficiency.

Таблица 2. Основные клинические исследования эффективности БКММР (Алфлутоп®) при НБС
Table 2. Main clinical trials of the efficacy of BCSSF (Alflutop®) in nonspecific back pain

Авторы	План исследования	Результаты	НЯ
Ф.А. Хабиров и соавт., 2004 [49]	Больные с НБС (шейный, грудной, поясничный отделы; n=38). Группа 1 (n=11): БКММР в/м ежедневно (№20); группа 2 (n=15): БКММР в/м ежедневно (№20) + НПВП; группа 3 (n=12): только НПВП. Оценка динамики боли через 3 нед после завершения курса терапии	Уменьшение боли (по ВАШ 0–10): группа 1 – 2,3±1,6 балла; группа 2 – 2,1±1,5 балла; группа 3 – 3,7±1,8 балла (p<0,05 для групп 1 и 2 по сравнению с группой 3)	Не отмечено
В.Н. Ходырев и Л.Г. Голикова, 2005 [50]	Больные с НБС (поясничный отдел; n=32). Группа 1: БКММР в/м ежедневно (№30) + НПВП (2 курса через 6 мес); группа 2: только НПВП. Оценка динамики боли через 12 мес	Уменьшение боли в покое (по ВАШ 0–100 мм): группа 1 – с 38,86 ±3,61 до 24,29±3,29; группа 2 – 37,11±1,29. Тест Томайера: группа 1 – с 26,5±3,5 до 7,4±2,1 см; группа 2 – с 24,1±2,6 до 18,6±2,3 см (p<0,001)	Не отмечено
О.С. Левин и соавт., 2004 [51	Больные с люмбоишиалгией (n=83). Группа 1: БКММР в/м еже-	Динамика оценки различных проявлений люмбоишиалгии (по ВАШ):	У 16% больных в группах БКММР и 17% в группах плацебо; наиболее

Авторы	План исследования	Результаты	НЯ
	дневно 1,0 мл (№20); группа 2: БКММР п/в 2 раза в неделю в 4 точки по 0,25 мл (№5); группа 3: плацебо в/м (№20); группа 4: плацебо п/в 2 раза в неделю в 4 точки (№5). Оценка эффекта через 3 мес после окончания терапии	группа 1 – уменьшение с 576,2±154,2 до 224,6±124,5 мм; группа 2 – с 589,7±133,9 до 204,9±114,5 мм; группа 3 – с 561,7±134,0 до 393,5±124,7 мм; группа 4 – с 592,3±123,9 до 337,0±124,2 мм (значимые различия с исходным уровнем и плацебо, p<0,05)	часто – боль в месте инъекции
О.С. Левин и соавт., 2008 [52]	Больные с цервикобрахиалгией (n=209). Группа 1: БКММР в/м ежедневно (№20); группа 2 – контроль. Оценка эффекта через 2 мес	Динамика спонтанной боли в шее по шкале цервикобрахиалгии: группа 1 – с 35,8±25,6 до 13,7±13,1; группа 2 – с 36,4±27,3 до 24,2±21,5 (p<0,05)	Слабые и умеренные у 9% пациентов группы БКММР (не потребовалось прерывания терапии). 4 больных выпали из-под наблюдения
А.Б. Данилов и соавт, 2010 [53]	Больные с НБС (n=30). БКММР в/м ежедневно (№20). Оценка эффекта через 7 нед (на каждой неделе лечения и через 1 мес после завершения)	Уменьшение боли (по ВАШ 0–10) с 6,1 балла через 1 нед после начала лечения до 3,2 балла после окончания терапии (p<0,001)	Не отмечено
Г.С. Кайшибаева, 2012 [54]	Больные с НБС (n=60). Группа 1: комплексная терапия + БКММР п/в 1,0 мл ежедневно (№10); группа 2 – контроль. Оценка эффекта после курса лечения	Уменьшение боли (по ВАШ 0–100 мм): группа 1 – с 85,4±5,13 до 23,1±6,57 мм; группа 2 – с 87,3±5,41 до 51,7±7,81 мм	Не отмечено
В.В. Ковальчук, 2014 [55]	Больные с НБС (n=600). Группа 1: БКММР в/м 2,0 мл (№10); группа 2: глюкозамина сульфат в/м 2,0 мл (№10); группа 3: Остеохондрин в/м 2,0 мл (№10); группа 4: Хондроитин в/м 2,0 мл (№10). Все группы: прием НПВП до 7 дней. Оценка до лечения и через 3 дня после его окончания	Отсутствие или минимальная выраженность болевого синдрома по ВАШ: группа 1 – 88,6%; группа 2 – 48,3%; группа 3 – 59,7%; группа 4 – 55,7% (p<0,05 при сравнении группы 1 со всеми остальными группами)	Не отмечено
Смирнов В.П. и соавт., 2018 [56]	Больные с люмбоишиалгией (n=159). Пункционная нуклеопластика с внутридисковым введением БКММР (авторская методика), затем п/в введение БКММР (№5). Оценка результата через 12 мес	Хороший эффект у 92% больных, удовлетворительный – у 8%	Не отмечено
Е.Ю. Радоуцкая и соавт., 2019 [57]	Ретроспективное наблюдение (n=86). Больные с НБС (шейный, поясничный отделы). Группа 1: БКММР п/в 2 мл (№10) в 4 точки на пояснично-крестцовом уровне (2–3 мл) или в 2 точки на пояснично-крестцовом уровне (2 мл) и в 2 точки на шейном уровне (1 мл); группа 2: БКММР в/м 1 мл (№10). Оценка эффекта через 5 лет	Уменьшение боли (по ВАШ 0–10): группа 1 – с 7,1 до 4,3 балла (в 2013 г. – 7,1 балла, в 2014 г. – 6,1 балла, в 2015 г. – 5,9 балла, в 2016 г. – 5,3 балла, в 2017 г. – 4,3 балла); группа 2 – с 6,9 до 5,2 балла (в 2013 г. – 6,9 балла, в 2014 г. – 6,7 балла, в 2015 г. – 6,4 балла, в 2016 г. – 6,1 балла, в 2017 г. – 5,2 балла). Среднее количество обострений за год через 5 лет – 1,9 и 3,9 соответственно	Не отмечено
С.А. Живолупов и соавт., 2020 [58]	Больные с НБС (n=100). Группа 1: БКММР в/м 1,0 мл ежедневно (№20) + мелоксикам; группа 2: только мелоксикам. Оценка эффекта через 3 мес	Уменьшение боли (по ВАШ 0–100 мм): группа 1 – с 68,4 до 18,3 мм; группа 2 – с 67,9 до 25,5 мм (p<0,05). Динамика индекса Роланда–Морриса: группа 1 – с 8,4 до 3,0, группа 2 – с 7,9 до 4,0 (p<0,001)	1 эпизод зуда после инъекции

лишь у 11,8%, леченных БКММР. Кроме того, у 72 и 27% пациентов соответственно наблюдалось увеличение числа остеофитов.

Под влиянием БКММР происходила также положительная или минимальная отрицательная динамика маркеров костной и хрящевой деструкции – концевого телопептида коллагена II типа (CTX-II) и олигомерного пептида хряща (COMP). Так, в основной группе концентрация CTX-II снизилась с 5,6±4,4 до 4,08±3,1 нг/ммоль, а в контрольной группе она повысилась с 4,4±2,97 до 4,6±3,6 нг/ммоль; концентрация COMP в основной группе увеличилась с 1206,1±448,8 до 1391,9±605,4 нг/ммоль, в контрольной – с 1397,6±733,1 до 1674,5±1008,9 нг/ммоль. Уровень CTX-II в основной группе имел тенденцию к снижению через 3 мес лечения, которая сохранялась до конца исследования, что свидетельствует об уменьшении деградации суставного хряща. В группе плацебо уровень CTX-II не менялся, а уровень COMP нарастал [41].

Таблица 3. Основные клинические исследования эффективности БКММР (Алфлутоп®) при ПОМТ
Table 3. Main clinical trials of the efficacy of BCSSF (Alflutop®) in juxta-articular soft tissue involvement

Авторы	План исследования	Результаты	НЯ
С.М. Носков и соавт., 2005 [59]	Больные с болью в плече, вызванной тендинитом/бурситом ротаторов плеча (n=54). Группа 1: БКММР локальные инъекции 2,0 мл (№5); группа 2: ГК локальная инъекция; группа 3: инъекции ГК + 5 инъекций по 2,0 мл БКММР. Оценка эффекта через 12 нед	Уменьшение боли при движении (по ВАШ 0–100 мм): группа 1 – с 57,4±5,1 до 28,1±11,6 мм; группа 2 – с 58,3±6,2 до 31,1±10,8 мм; группа 3 – с 58,5±6,3 до 21,9+12,8 мм (p<0,05 для всех групп), эффект в группе 3 выше, чем в группе 2 (p<0,05)	Не отмечено
И.Г. Салихов и соавт., 2006 [60]	Больные ОА КС с энтезопатией и признаками тендинита (n=14). Введение БКММР в область энтезисов 2,0 мл (№5), затем в/м (№20). Оценка эффекта через 8 нед	Уменьшение боли (по ВАШ 0–10): при спуске по лестнице – с 8,0 до 6,5 балла, при подъеме – без изменений (7,0 и 7,0 баллов), ночью – с 6,0 до 5,0 баллов (p<0,05)	1 эпизод слабости, головокружения, боли за грудиной (отмена терапии), 3 случая отмены лечения по немедицинским показаниям
Н.А. Хитров, 2010 [61]	Больные с болью в плече (n=15). Введение БКММР в области энтезисов по 2,0 мл 2 раза в неделю (№5). Оценка эффекта через 1 мес	Уменьшение боли (по ВАШ 0–100 см) с 65,3±8,4 до 31,7±5,6 см	Местные реакции (точно не указано), 1 эпизод АГ
И.Ю. Головач и соавт., 2011 [62]	Больные с тендинитом ротаторов плеча/субакромиальным бурситом (n=64). Введение БКММР периартикулярно в болевые точки по 2,0 мл через день, (№7). Оценка эффекта после курса терапии	Уменьшение боли (по ВАШ 0–100 мм) с 58,3 до 29,4 мм	Не отмечено
Н.А. Хитров, 2019 [63]	Больные с поражением околосуставных мягких тканей (n=76). Серия наблюдений. БКММР локальные инъекции 2,0 мл (№5) у 30 пациентов с энтезопатией ротаторов плеча, 10 – с эпикондилитом, 14 – с НБС (п/в), 13 – с трохантеритом и 9 – с болью в области «гусиной лапки»	Улучшение/значительное улучшение у 90,8% больных, без улучшения – у 9,2%	Легкие и умеренно выраженные у 7,9% пациентов
Ю.В. Полякова и соавт., 2019 [64]	Больные с болью в плече (ОА, поражение околосуставных мягких тканей; n=50) Группа 1: БКММР в/м 1,0 мл (№20) + НПВП; группа 2: НПВП. Оценка эффекта через 1 мес	Уменьшение боли (по ВАШ 0–100 мм): группа 1 – с 73,3±8,8 до 28,6±5,8 мм; группа 2 – 71,8±9,3 до 34,6±7,2 мм. Значительное улучшение у 92 и 79% больных соответственно	Не отмечено

Интересные данные представлены М.С. Светловой [38, 39] в наиболее длительном наблюдении лечебного действия БКММР у пациентов с ОА КС (длительность болезни от 2 до 36 мес, рентгенологическая стадия 0–II по Kellgren–Lawrence). Исследование продолжалось 5 лет, в течение которых пациенты основной группы (n=64) дважды в год получали курс БКМРР – вначале в виде в/с инъекций (№5), а затем в виде в/м инъекций (№20). Пациентам контрольной группы (n=140) назначали стандартное лечение – НПВП и физиотерапию (магнитотерапия, лазеротерапия). В первые 2 года динамика основных клинических показателей (выраженность боли по ВАШ и индекс WOMAC) была примерно одинаковой в основной и контрольной группах. Однако к 3-му году наблюдения результаты лечения оказались статистически значимо лучше на фоне лечения БКММР: выраженность боли при ходьбе в основной и контрольных группах составила 37,52±12,84 и 51,25±13,01 мм по ВАШ соответственно (p<0,05). Вообще в течение всего периода наблюдения при использовании БКММР отмечалось нарастание клинического эффекта, в то время как в контрольной группе к 3-му году первичное улучшение было утрачено, и в дальнейшем состояние пациентов постепенно ухудшалось. Это обусловило существенное преимущество в результатах лечения к 5-му году наблюдения в основной группе по сравнению с контрольной по таким показателям, как уровень боли (ВАШ), индекс WOMAC, индекс Лекена и параметры качества жизни (SF-36).

Е.А. Трофимов и соавт. [45] изучали возможность применения БКММР у больных с посттравматическим ОА КС (n=61). Пациенты были разделены на три группы: в 1-й использовался НПВП (эторикоксиб 60 мг/сут), во 2-й – курсы в/м инъекций БКММР, в 3-й – в/с инъекции гиалуроновой кислоты (ГнК). Через 12 мес наилучший результат по динамике индекса WOMAC был отмечен у больных, получавших БКММР. Более того, этот препарат оказывал существенное благоприятное влияние на структуру хряща (по данным магнитно-резонансной томографии, МРТ), замедляя развитие деструктивных изменений.

В последние годы исследуется новый режим введения БКММР при ОА КС (по 2 мл через день, №10), который го-

Таблица 4. Основные клинические исследования эффективности БКММР (Алфлутоп®) в комплексном лечении больных после операций и травм
Table 4. The main clinical trials of the efficacy of BCSSF (Alflutop®) in the combination treatment of patients after surgery and injuries

Авторы	План исследования	Результаты	НЯ
О.Г. Тетерин и соавт., 2007 [65]	Больные ОА КС после остеотомии (n=85). Группа 1: БКММР в/с (№5) + анальгетики; группа 2: только анальгетики. Оценка эффекта через 3 мес	Оценка индекса реабилитации (авторская разработка): в группах 1 и 2 хороший результат у 75,0 и 53,5% больных	Не отмечено
В.Б. Третьяков, 2017 [66]	Больные с посттравматическим ОА КС после артроскопических вмешательств (n=186). БКММР в/м 1,0 мл (№20), 2 курса с повторением курса через 3 – 6 мес. Оценка эффекта через 12 мес	Улучшение функционального статуса у 93% больных	Не отмечено
В.В. Арьков и соавт., 2019 [67]	Спортсмены после реконструкции ПКС (n=36). Группа 1 – реабилитация + курс БКММР в/м 1,0 мл (№20); группа 2: только реабилитация. Оценка эффекта через 1 мес	Снижение боли (по ВАШ 0–10): группа 1 – на 1,78±1,31 балла; группа 2 – на 2,24±1,43 балла. Динамика функции по шкале Kujala: группа 1 – 23,9±18,2; группа 2 – 13,1±13,5 (p<0,05)	Не отмечено
Д.В. Разваляева и соавт., 2019 [68]	Больные с разрывом ПКС (n=18). Серия наблюдений эффекта комплексной реабилитационной терапии после хирургической пластики (группа 1) или консервативной реабилитации (группа 2) + курс БКММР в/м 1,0 мл (№20). В качестве базовой терапии у всех пациентов применялся Алфлутоп®	Снижение боли (по ВАШ 0–10): группа 1 – с 4,4±0,39 до 3,0±0,29 балла; группа 2 – с 4,8±0,31 до 3,0±0,18 балла	Не отмечено

Таблица 5. Клинические исследования эффективности БКММР (Алфлутоп®) при ОА локтевого сустава, ВНЧС и профилактике ОА КС
Table 5. Clinical trials of the efficacy of BCSSF (Alflutop®) in elbow and temporomandibular OA, and in the prevention of knee OA

Авторы	План исследования	Результаты	НЯ
И.В. Бойко и Е.Л. Лифаренко, 2006 [69]	Больные ОА локтевого сустава (n=60). Группа 1: БКММР п/а 1,0 мл через 3 дня (№6), затем в/м 1,0 мл (№20). Два курса через 3 мес. Группа 2 – реабилитация. Оценка эффекта через 9 мес	Снижение боли (по ВАШ 0–10): группа 1 – с 6,9±0,2 до 4,2±0,3 балла; группа 2 – с 7,0±0,1 до 5,0±0,2 балла (p<0,05)	Не отмечено
А.Ф. Сулимов и соавт., 2012 [70]	Больные с ОА ВНЧС (n=45). Группа 1: репозиция + в/с инъекции БКММР (№10); группа 2: репозиция + реабилитация. Оценка эффекта через 1 год	Уменьшение боли (по ВАШ 0–10): группа 1 – с 3,48 до 0,3 балла; группа 2 – с 2,55 до 2,0 баллов	Не отмечено
Е.В. Аршин и соавт., 2019 [71]	Больные с высоким риском развития ОА КС (n=361). Группа 1: прием комбинации ХС + ГС 1 г/сут и БКММР в/м 1,0 мл (№20), 4 курса через 6 мес; группа 2: прием НПВП «по требованию». Оценка эффекта через 2 года	Динамика высоты хряща по данным УЗИ: группа 1 – 0,09±0,11 мм; группа 2 – 0,20±0,14 мм (p<0,05)	Не отмечено

Примечание. П/а – параартикулярно.
Note. P/a – para-articularly.

раздо удобнее стандартного курса и может повышать приверженность пациентов терапии. Преимущество этого режима введения было доказано в ходе многоцентрового исследования, в котором 130 больных ОА КС получали БКММР в новом и стандартном режимах [46, 47]. Было установлено, что альтернирующая схема (2 мл через день) обеспечивает такой же терапевтический результат, как и стандартная схема с ежедневными инъекциями. Так, через 2 мес наблюдения отмечались одинаковая динамика индексов WOMAC боль, скованность и функция, а также ответ по OMERACT–OARSI (рис. 2).

Важные данные были получены в недавно опубликованном КИ, посвященном сравнению результатов курса в/с введения ГнК у 76 больных ОА КС, получавших и не получавших курсовое лечение БКММР [48]. Через 6 мес динамика всех показателей индекса WOMAC оказалась достоверно лучше в группе комбинированной терапии (в/с ГнК + в/м БКММР), чем в группе монотерапии в/с ГнК.

БКММР при НБС

Рассмотрены 10 КИ (n=1397), в которых эффективность БКММР оценивалась у пациентов с диагнозами «остеохондроз», «вертеброгенная люмбоишиалгия», «цервикобрахиалгия», «боль в спине», т. е. с патологией, которая может быть отнесена к НБС [49–58]. Как и при ОА КС, различные дизайн работ и подходы к оценке результатов терапии препятствуют проведению полноценного метаанализа. Помимо классической схемы курсового в/м введения БКММР, в ряде КИ изучались паравертебральное (п/в) или комбинированное использование этого препарата при НБС, а также его применение в рамках авторской методики лечения НБС (внутридисковое введение).

О непосредственном эффекте курса в/м инъекций БКММР у пациентов с НБС свидетельствуют данные КИ, в которых показано снижение интенсивности боли 43,2–72,9% (в среднем на 61,2%). Одно из наиболее важных исследований БКММР при НБС – ДСПКИ, выполненное в соответствии со стандартами доказательной медицины и ставшее веским подтверждением эффективности и безопасности БКММР [51]. В этой работе 83 больных с люмбоишиалгией получили курс БКММР в/м (по 1,0 мл №20) или п/в (в четыре точки по 0,25 мл №5), причем каждая из групп активной терапии соотносилась с контрольной группой (в/м или п/в инъекции физиологического раствора). Проводилась оценка параметров, определяющих состояние пациентов с люмбоишиалгией (рис. 3). Применение БКММР в виде как в/м, так и п/в инъекций имело значимое преимущество по сравнению с плацебо. Так, число больных с хорошим или умеренным эффектом составило в группах активной терапии 61 и 69%, в группах контроля – 40 и 49% соответственно; (p<0,05). Эффект БКММР развивался сразу после завершения курса лечения и имел тенденцию к нарастанию в первые 3 мес. Сравнение в/м и п/в введения БКММР показало, что второй метод обеспечивает более быстрое действие, однако через 3 мес наблюдения различия в эффективности оказались статистически незначимыми. Таким образом, п/в введение БКММР не имеет долгосрочных преимуществ по сравнению с его в/м введением.

Интересны данные масштабного КИ (n=600), посвященного сравнению эффективности короткого курса в/м инъекций БКММР (№10) и аналогичных курсов других SYSADOA для парентерального применения – глюкозамина сульфата, остеохондрина и хондроитина. Установлено, что БКММР значимо превосходит препараты контроля по частоте купирования боли (снижение <30 мм по ВАШ) [55].

Недавно опубликованы результаты КИ, в котором оценивали эффективность курса в/м инъекций БКММР (1,0 мл №20) в комбинации с приемом НПВП и только использования НПВП (мелоксикам 7,5 мг). Хотя это КИ носит открытый характер, его результаты представляют несомненный интерес благодаря хорошей организации, комплексному и четкому анализу клинических проявлений НБС. Через 3 мес после начала терапии было отмечено статистически значимое преимущество БКММР в отношении купирования боли, улучшения функции (индекс Роланда–Морриса), динамики индекса активности боли в поясничном отделе (SBI), наличия признаков невропатической боли (по опроснику DN4) и потребности в приеме НПВП [58].

Наиболее длительная оценка (в течение 5 лет) результатов повторных курсов в/м и п/в введения БКММР при хро-

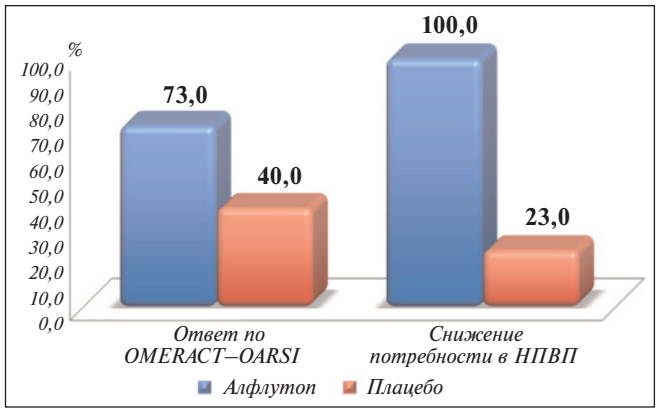

Рис. 1. *Сравнение эффекта БКММР и плацебо (физиологический раствор) у больных ОА КС: в/м инъекции (№20 на курс, всего 4 курса), наблюдение 24 мес, n=90 (адаптировано из [40])*
Fig. 1. *Comparison of the effect of BCSSF and placebo (saline) in patients with knee OA: IM injections (No. 20 per cycle; a total of 4 cycles), 24-month follow-up; n=90 (adapted from [40])*

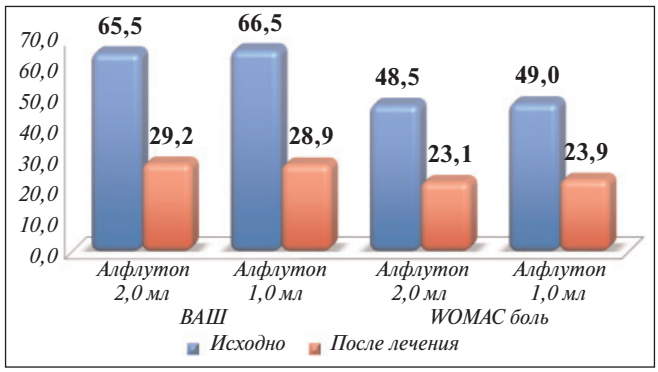

Рис. 2. *Сравнение эффекта БКММР у больных ОА КС: в/м инъекции 2,0 мл через день (№10 на курс) и 1,0 мл ежедневно (№20 на курс), наблюдение 6 нед, n=130 (адаптировано из [46])*
Fig. 2. *Comparison of the effect of BCSSF in patients with knee OA: IM njections of 2 ml every other day (No. 10 per cycle) and 1 ml daily (No. 20 per cycle), 6-week follow-up; n=130 (adapted from [46])*

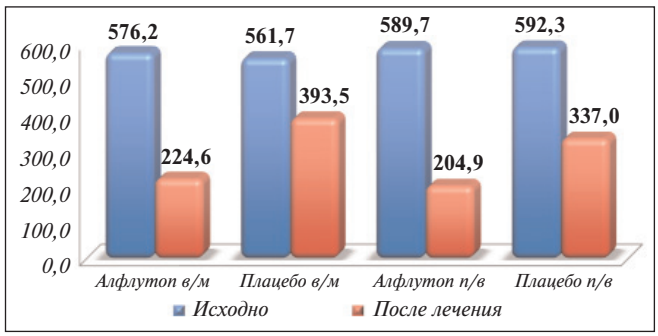

Рис. 3. *Сравнение эффекта БКММР и плацебо у больных вертеброгенной люмбоишиалгией: в/м инъекции 1,0 мл ежедневно (№20 на курс) или п/в инъекции в 4 точки по 0,25 мл (№5 на курс), наблюдение 3 мес, n=83 (адаптировано из [51]). Динамика субъективных проявлений боли в спине*
Fig. 3. *Comparison of the effect of BCSSF and placebo in patients with vertebrogenic lumbar ischialgia: IM injections of 1 ml daily (No. 20 per cycle) or subcutaneous injections of 0.25 ml into 4 points (No. 5 per cycle); 3-month follow-up; n=83 (adapted from [51]). Time course of changes in the subjective manifestations of lumbar ischialgia*

нической НБС была проведена Е.Ю. Радоуцкой и соавт. [57]: достигнут успешный контроль боли и снижение частоты ежегодных рецидивов НБС.

БКММР при ПОМТ

Эффективность курсового в/м или локального применения (инъекции в пораженную область) БКММР при энтезите, тендините и бурсите различной локализации изучалась в 6 КИ (n=273) – 3 открытых контролируемых и 3 ретроспективных с оценкой серии клинических наблюдений [59–64]. При этом использовались разные схемы терапии: локальные инъекции БКММР в сочетании с глюкокортикоидом (ГК), комбинация локальных инъекций БКММР с последующим в/м курсом, монотерапия локальными инъекциями БКММР или применение этого препарата в сочетании с НПВП. В целом представленные работы показали хороший эффект БКММР при ПОМТ как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. По данным ряда КИ, терапия БКММР (в/м или локально) обеспечила снижение интенсивности боли с 49,5 до 60,9% (в среднем на 53,5%; табл.4). По данным двух КИ, улучшение или значительное улучшение после курса БКММР отмечали более 90% пациентов с ПОМТ (см. табл. 4).

БКММР в комплексном лечении после операций и травм

В 4 КИ (n=325) оценивалась эффективность контроля боли и восстановления функции после операций на КС (остеотомия или пластика передней крестообразной связки, ПКС) при использовании комплексной реабилитации и курса в/с или в/м инъекций БКММР [65–68]. Было показано, что применение препарата позволяло достичь более выраженного обезболивания и более эффективной реабилитации по сравнению с контролем (терапия без БКММР). Так, через месяц после реконструкции ПКС у молодых спортсменов, которые получили курс в/м инъекций БКММР (по 1,0 мл №20), динамика функции по шкале Kujala составила 23,9±18,2 балла, в контрольной группе – 13,1±13,5 балла ($p<0,05$) [67].

БКММР в лечении ОА локтевого и височно-нижнечелюстного (ВНЧС) суставов и профилактике ОА КС

Этой теме посвящены 3 КИ. В одном из них оценивались результаты серии околосуставных инъекций (№6) и последующего курса в/м введения (№20) БКММР у пациентов с ОА локтевого сустава [69]. Контрольную группу составили больные, проходившие реабилитационную программу. По сравнению с контролем применение БКММР (2 курса через 3 мес) позволило добиться статистически значимо большего уменьшения интенсивности боли в области локтевого сустава. Во второй работе показано хорошее действие серии в/с инъекций БКММР при ОА ВНЧС [70]. В третьем КИ изучена возможность профилактики развития ОА КС у 361 пациента с высоким риском данной патологии путем проведения повторных курсов БКММР в комбинации с пероральными SYSADOA. В качестве критерия развития ОА авторы использовали динамику высоты суставного хряща КС по данным УЗИ. Через 2 года наблюдения у лиц, получавших БКММР, отмечалось статистически значимо меньшее снижение высоты суставного хряща, чем в группе контроля [71].

Безопасность БКММР

Во всех рассмотренных КИ отмечен весьма благоприятный профиль БКММР. Хотя речь идет об использовании множественных инъекций, местные и системные нежелательные явления (НЯ) возникали редко. Так, в 24 работах не выявлено ни одного случая значимых лекарственных осложнений. В 13 других КИ частота НЯ составляла от 2 до 45%, однако все они носили легкий или умеренно выраженный характер, в подавляющем большинстве случаев не представляли угрозы здоровью пациентов и не требовали отмены БКММР или специального лечения. Во всех представленных КИ зафиксировано только 12 случаев отмены БКММР вследствие НЯ (в основном местные постинъекционные реакции). Так, в ДСПКИ Л.И. Алексеевой и соавт. [40] за 2 года наблюдения больным основной группы выполнено около 3500 инъекций БКММР, при этом необходимость прерывания лечения из-за НЯ возникла лишь в 2 случаях.

Заключение

Широкое использование инъекционных форм SYSADOA – одна из особенностей национальной медицинской школы. Многие российские эксперты и практикующие врачи считают, что в/м инъекции этих препаратов обеспечивают более быстрое и выраженное анальгетическое действие, чем пероральный прием. БКММР (Алфлутоп®) уверенно занимает одну из лидирующих позиций среди инъекционных форм SYSADOA. БКММР – анальгетическое и противовоспалительное средство с оригинальным механизмом действия, что подтверждено серией экспериментальных исследований. Показаниями для его назначения являются ОА различной локализации (в том числе суставов позвоночника), а также сопутствующее ОА поражение околосуставных мягких тканей.

За последние 25 лет было проведено большое число КИ, в которых изучалась эффективность и безопасность БКММР при ОА, НБС и ПОМТ. Два из них [40, 51] являются ДСПКИ и выполнены в соответствии с требованиями доказательной медицины. Эти исследования дают наиболее значимые подтверждения терапевтического эффекта БКММР. Вместе с тем существенная часть открытых КИ проведены на хорошем методическом уровне (наличие контрольных групп, длительное наблюдение, использование современных параметров оценки результатов лечения), что позволяет рассматривать полученные в них данные как дополнительное и весьма важное свидетельство клинических преимуществ БКММР.

Следует отметить, что непрямое сравнение результатов ряда исследований указывает на близкую эффективность при ОА и НБС классического (курсовое в/м введение) и других (в/с, п/в, инъекции в область энтезисов и т. д.) режимов применения БКММР.

Таким образом, БКММР зарекомендовал себя как препарат с хорошей переносимостью и очень низким риском развития серьезных локальных и системных НЯ. Имеющаяся на сегодняшний день доказательная база может считаться достаточным основанием для активного использования БКММР в российской медицинской практике.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9-21. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21

2. Каратеев АЕ, Лила АМ. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):70-81. [Karateev AE, Lila AM. Osteoarthritis: current clinical concept and some promising therapeutic approaches. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):70-81. (In Russ.)].

3. Favero M, Ramonda R, Goldring MB, et al. Early knee osteoarthritis. *RMD Open*. 2015 Aug 15;1(Suppl 1):e000062. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000062. eCollection 2015

4. Pincus T, Castrejon I, Yazici Y, et al. Osteoarthritis is as severe as rheumatoid arthritis: evidence over 40 years according to the same measure in each disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Sep-Oct;37 Suppl 120(5): 7-17. Epub 2019 Oct 14

5. Hawker GA. Osteoarthritis is a serious disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Sep-Oct;37 Suppl 120(5):3-6. Epub 2019 Oct 14

6. Cleveland RJ, Nelson AE, Callahan LF. Knee and hip osteoarthritis as predictors of premature death: a review of the evidence. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Sep-Oct;37 Suppl 120(5):24-30. Epub 2019 Oct 14

7. Fernandes GS, Valdes AM. Cardiovascular disease and osteoarthritis: common pathways and patient outcomes. *Eur J Clin Invest*. 2015 Apr;45(4):405-14. doi: 10.1111/eci.12413. Epub 2015 Feb 20

8. Wylde V., Beswick A., Bruce J. et al. Chronic pain after total knee arthroplasty EFORT *Open Rev* 2018;3:461-70. doi: 10.1302/2058-5241.3.180004

9. Chodor P, Kruczynski J. Predicting Persistent Unclear Pain Following Primary Total Knee Arthroplasty. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2016 Nov 30;18(6):527-36. doi: 10.5604/15093492.1230507

10. Törmälehto S, Aarnio E, Mononen ME, et al. Eight-year trajectories of changes in health-related quality of life in knee osteoarthritis: Data from the Osteoarthritis Initiative (OAI). *PLoS One*. 2019 Jul 19;14(7): e0219902. doi: 10.1371/journal.pone. 0219902. eCollection 2019

11. Harkey MS, Davis JE, Lu B, et al. Early pre-radiographic structural pathology precedes the onset of accelerated knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 May 22;20(1):241. doi: 10.1186/s12891-019-2624-y

12. Woodell-May JE, Sommerfeld SD. Role of Inflammation and the Immune System in the Progression of Osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2020 Feb;38(2):253-7. doi: 10.1002/jor. 24457. Epub 2019 Sep 12

13. Wu CL, Harasymowicz NS, Klimak MA, et al. The role of macrophages in osteoarthritis and cartilage repair. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020 May;28(5):544-54. doi: 10.1016/j.joca. 2019.12.007. Epub 2020 Jan 8.

14. Zhang W, Robertson WB, Zhao J, et al. Emerging Trend in the Pharmacotherapy of Osteoarthritis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jul 2;10:431. doi: 10.3389/fendo.2019. 00431. eCollection 2019

15. Conaghan PG, Cook AD, Hamilton JA, Tak PP. Therapeutic options for targeting inflammatory osteoarthritis pain. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Jun;15(6):355-63. doi: 10.1038/s41584-019-0221-y

16. Miller RE, Block JA, Malfait AM. What is new in pain modification in osteoarthritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2018 May 1;57(suppl_4): iv99-iv107. doi: 10.1093/rheumatology/ kex522

17. Delanois RE, Etcheson JI, Sodhi N, et al. Biologic Therapies for the Treatment of Knee Osteoarthritis. *J Arthroplasty*. 2019 Apr;34(4): 801-13. doi: 10.1016/j.arth.2018.12.001. Epub 2018 Dec 17

18. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. 2019;(11):48-52. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis based on the updated international recommendations. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;(11):48-52. (In Russ.)].

19. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Apr 30. pii: S0049-0172(19)30043-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008

20. Каратеев АЕ, Давыдов ОС, Яхно НН и др. Остеоартрит суставов позвоночника как причина хронической боли в нижней части спины. Научно-практическая ревматология. 2019;57:1-16. [Karateev AE, Davydov OS, Yakhno NN, et al. Osteoarthritis of the spine joints as a cause of chronic lower back pain. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57:1-16. (In Russ.)].

21. Gellhorn AC, Katz JN, Suri P. Osteoarthritis of the spine: the facet joints. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Apr;9(4):216-24. doi: 10.1038/ nrrheum.2012.199. Epub 2012 Nov 13

22. Rustenburg CME, Emanuel KS, Peeters M, et al. Osteoarthritis and intervertebral disc degeneration: Quite different, quite similar. *JOR Spine*. 2018 Oct 19;1(4):e1033. doi: 10.1002/jsp2.1033. eCollection 2018 Dec.

23. Bruyere O, Cooper C, Al-Daghri NM, et al. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res*. 2018 Feb;30(2):111-17. doi: 10.1007/s40520-017-0861-1. Epub 2017 Nov 24

24. Ibargoyen-Roteta N, Mateos Del Pino M, Gutierrez-Ibarluzea I, et al. Variability in the prescription of drugs with uncertain effectiveness. The case of SYSADOA in the Basque Country. *GMS Health Technol Assess*. 2018 Nov 5;14:Doc01. doi: 10.3205/hta000130. eCollection 2018

25. Самородская ИВ, Степченков ВИ. Сравнение подходов к терапии хондропротекторами на основании анализа клинических рекомендаций разных стран. Медицинский совет. 2020;(4):153-61. [Samorodskaya IV, Stepchenkov VI. Sravnenie podkhodov k terapii khondroprotektorami na osnovanii analiza klinicheskikh rekomendatsii raznykh stran. *Meditsinskii sovet*. 2020;(4):153-61. (In Russ.)].

26. Сарвилина ИВ, Галустян АН, Хаджидис АК и др. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов SYSADOA, содержащих хондроитина сульфат или влияющих на его биосинтез, для лечения пациентов с остеоартрозом коленных суставов II стадии. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2019;12(4):255-66. [Sarvilina IV, Galustyan AN, Khadzhidis AK, et al. Comparative clinical and economic analysis of the use of SYSADOA preparations containing chondroitin sulfate or affecting its biosynthesis for the treatment of patients with stage II knee osteoarthritis. *Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya*. 2019;12(4):255-66. (In Russ.)].

27. Переверзев АП, Ткачева ОН, Ермакова ДВ и др. Комбинация компонентов для поддержания или улучшения функционального статуса у пациентов пожилого и старческого возраста (anti-age medicine). Consilium Medicum. 2019; 21(12):81-6. [Pereverzev AP, Tkacheva ON, Ermakova DV, et al. Combination of components for maintaining or improving functional status in elderly and senile patients (anti-age medicine). *Consilium Medicum*. 2019;21(12):81-6. (In Russ.)].

28. Чичасова НВ. Современная терапия остеоартроза. Алфлутоп в клинической практике: экспериментальные и клинические данные. Медицинский совет. 2017;(17):138-45.
[Chichasova NV. Sovremennaya terapiya osteoartroza. Modern therapy of osteoarthritis. Alflutop in clinical practice: experimental and clinical data. *Meditsinskii sovet*. 2017;(17):138-45. (In Russ.)].
29. Olariu L, Dumitriu B, Ene DM, et al. Alflutop modulates «in vitro» relevant mechanism of osteoarthritic pathology. *Ann Series Biol Scientist*. 2017;6(1):82-99
30. Дроздов ВН, Коломиец ЕВ. Применение алфлутопа у больных остеоартрозом с гастропатией, развившейся на фоне лечения НПВП. Фарматека. 2005;(20):125-28.
[Drozdov VN, Kolomiets EV. Use of alflutop in patients with osteoarthritis with gastropathy that developed during treatment with NSAIDs. *Farmateka*. 2005;(20):125-28. (In Russ.)].
31. Куксгауз ИА, Шекунова ЕВ, Кашкин ВА и др. Изучение гастропротективного эффекта препарата Алфлутоп на модели индуцированной диклофенаком гастропатии у крыс. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;(5):15-21.
[Kuksgauz IA, Shekunova EV, Kashkin VA, et al. Study of the gastroprotective effect of Alflutop on a model of diclofenac-induced gastropathy in rats. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2019; (5): 15-21. (In Russ.)].
32. Гроппа Л, Мынзату И, Карасава М и др. Эффективность Алфлутопа у больных деформирующим остеоартрозом. Клиническая ревматология. 1995;(3):26-9.
[Groppa L, Mynzatu I, Karasava M, et al. Effektivnost' Effectiveness of Alflutop in patients with deforming osteoarthritis. *Klinicheskaya revmatologiya*. 1995;(3):26-9. (In Russ.)].
33. Лукина ГВ, Сигидин ЯА. Опыт применения препарата Алфлутоп в лечении остеортроза. Клиническая ревматология. 1996;(4):40-3.
[Lukina GV, Sigidin YaA. Experience of using Alflutop in the treatment of osteoarthritis. *Klinicheskaya revmatologiya*. 1996;(4):40-3. (In Russ.)].
34. Коршунов НИ, Баранова ЗЯ, Парусова НИ и др. Алфлутоп в лечении больных остеоартрозом. Российская ревматология. 1998;(2):26-31.
[Korshunov NI, Baranova ZYa, Parusova NI, et al. Alflutop in the treatment of patients with osteoarthritis. *Rossiiskaya revmatologiya*. 1998;(2):26-31. (In Russ.)].
35. Лукина ГВ, Сигидин ЯА, Чичасова НВ и др. Алфлутоп в терапии остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2004;(3):52-4.
[Lukina GV, Sigidin YaA, Chichasova NV, et al. Alflutop in the treatment of osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;(3):52-4. (In Russ.)].
36. Ходырев ВН, Знаишева НИ, Лобанова ГМ, Ридняк ЛМ. Оценка клинической эффективности алфлутопа при остеоартрозе. Научно-практическая ревматология. 2003;(1):36-41.
[Khodyrev VN, Znaisheva NI, Lobanova GM, Ridnyak LM. Evaluation of the clinical efficacy of alflutop in osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2003;(1):36-41. (In Russ.)].
37. Федорова ВА, Ерахторина НВ. Опыт применения алфлутопа при лечении остеоартроза. Препарати та технології. 2009;(3):69-70.
[Fedorova VA, Erakhtorina NV. Experience of using alflutop in the treatment of osteoarthritis. *Preparati ta tekhnologii*. 2009;(3):69-70. (In Russ.)].
38. Светлова МС. Длительная терапия Алфлутопом: влияние на симптомы и качество жизни у больных гонартрозом ранних стадий (5-летнее наблюдение). Русский медицинский журнал. Ревматология. 2014;(7):504-8.
[Svetlova MS. Long-term therapy with Alflutop: effect on symptoms and quality of life in patients with early-stage gonarthrosis (5-year follow-up). *Russkii meditsinskii zhurnal. Revmatologiya*. 2014;(7):504-8. (In Russ.)].
39. Светлова МС. Рентгенологическое прогрессирование остеоартрита коленных суставов на фоне длительного лечения алфлутопом (5-летнее наблюдение). Медицинский Совет. 2017;(1S):108-12.
[Svetlova MS. X-ray progression of knee osteoarthritis during long-term treatment with alflutop (5-year follow-up). *Meditsinskii Sovet*. 2017;(1S):108-12. (In Russ.)].
40. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1. Симптом-модифицирующее действие препарата. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):532–8.
[Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom-and structure-modifying effects of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Message 1. Symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(5):532–8. (In Russ.)].
41. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое 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):174-77.
[Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom-and structure-modifying effects of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Message 2. Evaluation of the structural-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(2):174-77. (In Russ.)].
42. Сакибаев КШ, Мамасаидов АТ, Абдурашитова ДИ и др. Алфлутоп: опыт клинического применения в лечении остеоартроза. Вестник Ошского государственного университета. 2015;(3):66-72.
[Sakibaev KSh, Mamasaidov AT, Abdurashitova DI, et al. Alflutop: clinical experience in the treatment of osteoarthritis. *Vestnik Oshskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015;(3):66-72. (In Russ.)].
43. Попов АА, Шамарина ЕА. Сравнительная оценка краткосрочной переносимости и безопасности алфлутопа и хондрогарда у амбулаторных больных остеоартритом коленных суставов. Остеопороз и остеопатии. 2016;(2):106-7.
[Popov AA, Shamarina EA. Comparative assessment of short-term tolerability and safety of alflutop and chondrogard in outpatient patients with knee osteoarthritis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2016;(2):106-7. (In Russ.)].
44. Пошехонова ЛК, Красюков ПА, Пошехонов ДВ. Оценка роли алфлутопа в терапии остеоартроза: показания, клиническая эффективность, переносимость и влияние на качество жизни. Медицинский совет. 2016;(11):100-4.
[Poshekhonova LK, Krasyukov PA, Poshekhonov DV. Evaluation of the role of alflutop in the treatment of osteoarthritis: indications, clinical efficacy, tolerability and impact on quality of life. *Meditsinskii sovet*. 2016;(11):100-4. (In Russ.)].
45. Трофимов ЕА, Мазуров ВИ, Мельников ЕС. Комбинированная медикаментозная терапия посттравматического гонартроза. Терапия. 2019;(6):44-9.
[Trofimov EA, Mazurov VI, Mel'nikov ES. Combined drug therapy for posttraumatic gonarthrosis. *Terapiya*. 2019;(6):44-9. (In Russ.)].
46. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Лила 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.
[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. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-51-59
47. Шарапова ЕП, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА и др. 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;15(1):67-73.
[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;15(1):67-73. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-67-73
48. Бердюгин КА, Кадынцев ИВ, Бердюгина ОВ и др. Оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии симптоматическим препаратом замедленного действия и гиалуроновой кислотой в сравнении с монотерапией гиалуроновой кислотой у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2020;14(3):63-70.
[Berdyugin KA, Kadyntsev IV, Berdyugina OV, et al. Evaluation of the efficiency and safety of combined therapy with a symptomatic sustained-release drug and hyaluronic acid versus monotherapy with hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):63-70. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-63-70
49. Хабиров ФА, Девликамова ФИ, Кадырова ЛР, Мавлиева ГМ. Изучение клинической эффективности препарата алфлутоп при коротком курсовом лечении больных остеохондрозом. Вертеброневрология. 2004;11(1-2):24-7.
[Khabirov FA, Devlikamova FI, Kadyrova LR, Mavlieva GM. Study of the clinical efficacy of alflutop in short-term treatment of patients with osteochondrosis. *Vertebronevrologiya*. 2004;11(1-2):24-7. (In Russ.)].
50. Ходырев ВН, Голикова ЛГ. Клиническая эффективность алфлутопа при остеохондрозе позвоночника (12-ти месячное исследование). Научно-практическая ревматология. 2005;43(2):33-36.
[Khodyrev VN, Golikova LG. Clinical efficacy of alflutop in spinal osteochondrosis (12-month study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2005;43(2):33-36. (In Russ.)].
51. Левин ОС, Олюнин ДЮ, Голубева ЛВ. Эффективность алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Научно-практическая ревматология. 2004;(4):80-3.
[Levin OS, Olyunin DYu, Golubeva LV. Efficacy of alflutop in chronic vertebrogenic lumboishialgia according to a double-blind placebo-controlled study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;(4):80-3. (In Russ.)].
52. Левин ОС, Казакова ТВ, Гришин ДВ и др. Эффективность Алфлутопа при вертеброгенной цервикобрахиалгии. Фарматека. 2008;(6):525-55.
[Levin OS, Kazakova TV, Grishin DV, et al. The efficacy of Alflutop in the vertebral cervicobrachialgia. *Farmateka*. 2008;(6):525-55. (In Russ.)].
53. Данилов АБ, Жаркова ТР, Ахметдажнова ЛЕ. Анальгетические свойства препарата Алфлутоп в лечении хронической боли в спине. Consilium Medicum. 2010;(2):26-9.
[Danilov AB, Zharkova TR, Akhmetdazhnova LE. Analgesic properties of Alflutop in the treatment of chronic back pain. *Consilium Medicum*. 2010;(2):26-9. (In Russ.)].
54. Кайшибаева ГС. Эффективность препарата Алфлутоп у пациентов с вертеброгенной патологией. Вестник АГИУВ. 2012;(4):59-62.
[Kaishibaeva GS. Efficacy of Alflutop in patients with vertebrogenic pathology. *Vestnik AGIUV*. 2012;(4):59-62. (In Russ.)].
55. Ковальчук ВВ. Применение препарата Алфлутоп как возможность повышения эффективности традиционной терапии больных, страдающих болями в спине. Русский медицинский журнал. 2014;(10):777-9.
[Koval'chuk VV. The use of Alflutop as an opportunity to improve the effectiveness of traditional therapy for patients suffering from back pain. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(10):777-9. (In Russ.)].
56. Смирнов ВП, Литвинова НА, Жуков ВП и др. Внутридисковое введение хондропротектора в лечении дорсопатий. Лечащий врач. 2018;(5):7-12.
[Smirnov VP, Litvinova NA, Zhukov VP, et al. Intradiscal administration of chondroprotectors in the treatment of dorsopathies. *Lechashchii vrach*. 2018;(5):7-12. (In Russ.)].
57. Радоуцкая ЕЮ, Новикова ИИ, Ерофеев ЮВ. Опыт применения Алфлутопа в лечении профессиональной вертеброгенной патологии. Профилактическая медицина. 2019;22(6-1):112-17.
[Radoutskaya EYu, Novikova II, Erofeev YuV. Experience of using Alflutop in the treatment of occupational vertebrogenic pathology. *Profilakticheskaya meditsina*. 2019;22(6-1):112-17. (In Russ.)].
58. Живолупов СА, Данилов АБ, Баранцевич ЕР и др. Эффективность и безопасность применения препарата Алфлутоп при лечении болевого синдрома в нижней части спины. Manage Pain. 2020;(1):24-31.
[Zhivolupov SA, Danilov AB, Barantsevich ER, et al. Efficacy and safety of Alflutop in the treatment of lower back pain. *Manage Pain*. 2020;(1):24-31. (In Russ.)].
59. Носков СМ, Фетелего ОИ, Красавина ИГ, Долгова ЛН. Алфлутоп в локальной терапии периартритов плеча. Терапевтический архив. 2005;77(8):57-60.
[Noskov SM, Fetelego OI, Krasavina IG, Dolgova LN. Alflutop in local therapy of shoulder periarthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2005;77(8):57-60. (In Russ.)].
60. Салихов ИГ, Волкова ЭР, Якупова СП. Периартикулярное применение хондропротекторов у больных гонартрозом с признаками поражения сухожильно-связочного аппарата. Consilium medicum. 2006;8(2):50-3.
[Salikhov IG, Volkova ER, Yakupova SP. Periarticular use of chondroprotectors in patients with gonarthrosis with signs of damage to the tendon-ligamentous apparatus. *Consilium medicum*. 2006;8(2):50-3. (In Russ.)].
61. Хитров НА. Периартрит плечевого сустава – современные пути лечения. Consilium medicum. 2010;(1):65-70.
[Khitrov NA. Periarthritis of the shoulder joint-modern ways of treatment. *Consilium medicum*. 2010;(1):65-70. (In Russ.)].
62. Головач ИЮ, Лазоренко ЕА, Чипко ТМ и др. Эффективность алфлутопа в локальной терапии болевых синдромов при периартрите плечевого сустава. Международный неврологический журнал. 2011;(5):25-8.
[Golovach IYu, Lazorenko EA, Chipko TM, et al. Effectiveness of alflutop in local therapy of pain syndromes in periarthritis of the shoulder joint. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal*. 2011;(5):25-8. (In Russ.)].
63. Хитров НА. Лечение патологии параартикулярных тканей перифокальными инъекциями комбинированных препаратов. Медицинский совет. 2019;(18):92-102.
[Khitrov NA. Treatment of diseases of the para-articular tissue perifocal injection of the combined drugs. *Meditsinskii sovet*. 2019;(18):92-102. (In Russ.)].
64. Полякова ЮВ, Ахвердян ЮР, Папичев ЛЕ и др. Роль препарата на основе биоактивного концентрата из мелкой морской рыбы в комплексной терапии остеоартрита и дегенеративных заболеваний плечевого сустава. Медицинский алфавит. 2019;(37):40-3.
[Polyakova YuV, Akhverdyan YuR, Papichev LE, et al. The role of a drug based on bioactive concentrate from small sea fish in the complex therapy of osteoarthritis and degenerative diseases of the shoulder joint. *Meditsinskii alfavit*. 2019;(37):40-3. (In Russ.)].
65. Тетерин ОГ, Маланин ДА, Питкевич ЮЭ, Петров ДЮ. Использование алфлутопа для оптимизации послеоперационного периода у больных гонартрозом. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2007;(2):47-50.
[Teterin OG, Malanin DA, Pitkevich YuE, Petrov DYu. Use of alflutop for optimization of postoperative period in patients with gonarthrosis. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. 2007;(2):47-50. (In Russ.)].

66. Третьяков ВБ. Применение препарата алфлутоп в комплексе лечения посттравматического остеоартроза коленного сустава. Кафедра травматологии и ортопедии. 2017;(2):11-3.
[Tret'yakov VB. Use of alflutop in the treatment of post-traumatic osteoarthritis of the knee joint. *Kafedra travmatologii i ortopedii*. 2017;(2):11-3. (In Russ.)].
67. Арьков ВВ, Дмитриев АА, Ершов ПЮ и др. Применение комбинированной инъекционной терапии хондропротекторами для коррекции пателлофеморального болевого синдрома у спортсменов после реконструкции передней крестообразной связки коленного сустава. Лечащий врач. 2019;(5):78-82.
[Ar'kov VV, Dmitriev AA, Ershov PYu, et al. Use of combined injection therapy with chondroprotectors to correct patellofemoral pain syndrome in athletes after reconstruction of the anterior cruciate ligament of the knee joint. *Lechashchii vrach*. 2019;(5):78-82. (In Russ.)].
68. Разваляева ДВ, Разваляев АС, Еремушкин МА, Стяжкина ЕМ. Сравнительная эффективность консервативной и оперативной тактики лечения пациентов после травмы ПКС с использованием роботизированной механотерапевтической системы «CON-TREX». Вестник восстановительной медицины. 2019;(5):37-41.
[Razvalyaeva DV, Razvalyaev AS, Eremushkin MA, Styazhkina EM. Comparative effectiveness of conservative and operative tactics of treatment of patients after PCC injury using the robotic mechanotherapy system «CON-TREX». *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny*. 2019;(5):37-41. (In Russ.)].
69. Бойко ИВ, Лифаренко ЕЛ. Эффективность использования алфлутопа в медицинской реабилитации больных с остеоартрозом локтевого сустава. Літопис травматології та ортопедії. 2006;(142):100-5.
[Boiko IV, Lifarenko EL. Efficiency of using alflutop in medical rehabilitation of patients with osteoarthritis of the elbow joint. *Litopis travmatologiї ta ortopediї*. 2006;(142):100-5. (In Russ.)].
70. Сулимов АФ, Фелькер ВВ, Савченко РК, Аскенов СИ. Комплексное лечение больных с вторичным остеоартрозом височно-нижнечелюстного сустава. Российский стоматологический журнал. 2012;(1):32-4.
[Sulimov AF, Fel'ker VV, Savchenko RK, Askenov SI. Complex treatment of patients with secondary osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Rossiiskii stomatologicheskii zhurnal*. 2012;(1):32-4. (In Russ.)].
71. Аршин ЕВ, Горшков ДА, Радощекин МА и др. Доклинические проявления гонартроза: обоснование ранней хондропротективной терапии. Терапия. 2019;(8):90-5.
[Arshin EV, Gorshkov DA, Radoshchekin MA, et al. Pre-clinical manifestations of osteoarthritis: rationale for early chondroprotective therapy. *Terapiya*. 2019;(8):90-5. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.09.2020/27.10.2020/30.10.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Биотехнос». 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.

Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The paper has been sponsored 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.

The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Каратеев А.Е. https://orcid.org/0000-0002-1391-0711