

Анализ безопасности использования биоактивного концентрата мелких морских рыб у коморбидных пациентов с остеоартритом

Зимницкая О.В., Петрова М.М., Шестерня П.А.

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава России, Красноярск
Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

В статье обсуждаются вопросы безопасности применения биоактивного концентрата мелких морских рыб (БКММР, Алфлутоп®) в лечении остеоартрита (ОА). Проанализированы результаты оригинальных исследований, посвященных этой проблеме, которые были опубликованы в 2001–2021 гг. в базах данных eLIBRARY, PubMed и Web of Science. Отбор исследований проведен по следующим критериям: диагноз ОА или неспецифической боли в спине; длительность наблюдения ≥ 1 мес; внутримышечный или внутрисуставной путь введения БКММР; ≥ 30 участников исследования; наличие информации о нежелательных явлениях.

Накопленные данные подтверждают безопасность применения БКММР, в том числе у пациентов с высокой коморбидностью. Препарат не оказывает значимого влияния на сыровоточный уровень гликемии, электролитов и показатели белкового обмена. Полученные результаты свидетельствуют о возможности широкого применения этого лекарственного средства в терапии ОА периферических суставов и позвоночника у пациентов с коморбидными заболеваниями.

Ключевые слова: биоактивный концентрат мелких морских рыб; остеоартрит; коморбидность; безопасность; неспецифическая боль в спине.

Контакты: Зимницкая Ольга Викторовна; zvezda_5786@mail.ru

Для ссылки: Зимницкая ОВ, Петрова ММ, Шестерня ПА. Анализ безопасности использования биоактивного концентрата мелких морских рыб у коморбидных пациентов с остеоартритом. Современная ревматология. 2021;15(3):103–110. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-103-110

Analysis of safety of bioactive concentrate of small sea fish therapy in comorbid patients with osteoarthritis

Zimnitskaya O.V., Petrova M.M., Shesternya P.A.

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk
1, Partizana Zheleznyaka St, Krasnoyarsk 660022, Russia

The article discusses the safety issues of a bioactive concentrate of small sea fish (BCSSF, Alflutop®) in the treatment of osteoarthritis (OA). The data of original studies, which were published during 2001–2021 years, from eLIBRARY, PubMed and Web of Science databases were analyzed. The selection of studies was carried out according to the following criteria: diagnosis of OA or nonspecific back pain; follow-up duration ≥ 1 month; intramuscular or intra-articular route of BCSSF administration; > 30 study participants; availability of information about adverse events.

The accumulated data confirm the safety of BCSSF, including in patients with high comorbidity. The drug has no significant effect on serum levels of glycemia, electrolytes and protein metabolism. These results indicate the possibility of widespread use of this drug in the treatment of OA of peripheral joints and spine in patients with comorbid diseases.

Key words: bioactive concentrate of small sea fish; osteoarthritis; comorbidity; safety; nonspecific back pain.

Contact: Olga Viktorovna Zimnitskaya; zvezda_5786@mail.ru

For reference: Zimnitskaya OV, Petrova MM, Shesternya PA. Analysis of safety of bioactive concentrate of small sea fish therapy in comorbid patients with osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):103–110. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-103-110

Остеоартрит (ОА) — многофакторное прогрессирующее заболевание суставов, в основе которого лежит нарушение равновесия между процессами синтеза и разрушения хрящевой ткани, что вызывает деструкцию гиалинового хряща, структурную перестройку субхондральной кости, суставных сумок и околосуставных мышц. Накопление новых данных привело к изменению взглядов на патогенез ОА — в настоящее время ключевым звеном в развитии ОА признаются кле-

точный стресс и деградация экстрацеллюлярного матрикса, возникающие при макро- и/или микроповреждениях, которые запускают дезадаптивные восстановительные процессы, включая провоспалительные пути иммунной системы [1].

Медико-социальное значение ОА обусловлено не только его высокой и неуклонно нарастающей распространенностью [2], ухудшением качества жизни, развитием стойкой утраты трудоспособности и необходимостью эндопротези-

рования суставов [3], но и повышением смертности, прежде всего в результате сердечно-сосудистых катастроф [4, 5]. В связи с этим важной проблемой является высокая коморбидность больных ОА, у которых может наблюдаться 2 заболевания и более, генетически и патогенетически связанных между собой [6]. В крупных исследованиях было продемонстрировано частое сочетание ОА с артериальной гипертензией (АГ), ожирением, сахарным диабетом (СД), ишемической болезнью сердца (ИБС), атеросклерозом, заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), хроническими заболеваниями легких и почек [7]. В работе И.Ю. Торшина и соавт. [8] показано, что пациенты с ОА имели значимо большее число коморбидных состояний ($10,5 \pm 4,1$) по сравнению с контрольной группой ($1,8 \pm 0,89$; $p < 0,0001$), при этом у 76% больных ОА отмечалось более 5 диагнозов. Установлено ядро коморбидности при ОА, включающее нозологию с определенным воспалительным компонентом в патогенезе: хроническая ишемия мозга, СД, тромбоз, атеросклероз, желчнокаменная болезнь.

Купирование воспаления – основная задача лечения ОА начиная с первых симптомов заболевания. Данное положение не вызывает сомнений и рассматривается как опорное в текущих клинических рекомендациях [9]. Однако использование с этой целью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) сопряжено с возможным развитием нежелательных явлений (НЯ) со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Кроме того, широкое применение НПВП у таких пациентов ограничивается необходимостью длительного контроля боли и высокой коморбидностью при ОА [10]. Современные принципы терапии НПВП при ОА основываются на выборе наиболее безопасных препаратов, персонализированной оценке риска, назначении минимально эффективных доз и локальных форм в сочетании с нефармакологическими методами терапии [11].

С целью сдерживания прогрессирования ОА и улучшения клинического состояния применяются симптоматические средства замедленного действия для лечения ОА (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA). В обновленных рекомендациях Европейского общества по клиническому и экономическому аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO) подчеркивается необходимость максимально раннего назначения SYSADOA в качестве первого шага терапии [9]. Вместе с тем разнообразие фенотипов ОА и коморбидных состояний затрудняет стандартизацию терапевтических подходов при этом заболевании. В частности, оспаривается целесообразность использования SYSADOA при эрозивном ОА кистей, поражении плечевого и голеностопного суставов [12].

К группе SYSADOA относятся разные по составу и механизму действия препараты: хондроитина сульфат (ХС), глюкозамина сульфат (ГС), гиалуроновая кислота (ГНК), неомыляемые соединения сои и авокадо, диасереин. Непрерывно растущая потребность в эффективных средствах для лечения ОА приводит к появлению все новых препаратов этой группы с иными действующим веществом и технологией производства.

В России в течение четверти века в лечении ОА широко используется оригинальный стандартизированный биоактивный концентрат мелких морских рыб (БКММР,

Алфлутоп®), также относящийся к SYSADOA. Его активная субстанция состоит из сульфатированных гликозаминогликанов, аналогичных соответствующим компонентам матрикса гиалинового хряща (хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, глюконовая кислота), низкомолекулярных пептидов, аминокислот и микроэлементов.

Воздействие БКММР на многокомпонентные биологические процессы проявляется в снижении активности ферментов, разрушающих матрикс хряща (агреканазы и гиалуронидазы), уменьшении высвобождения провоспалительных цитокинов, снижении окислительного стресса и ингибировании апоптоза, уменьшении внеклеточного высвобождения сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), повышении синтеза основного регулятора транскрипции SOX-9, ответственного за предотвращение дегенерации внеклеточного матрикса, активации дифференцировки хондроцитов [13]. Основными терапевтическими эффектами БКММР являются: 1) хондропротективный, сопровождающийся нормализацией метаболизма хондроцитов, стимуляцией синтеза эндогенных протеогликанов, входящих в состав межклеточного матрикса суставного хряща и синовиальной жидкости; 2) угнетение активности гиалуронидазы и нормализация биосинтеза ГНК; 3) противовоспалительный; 4) анальгетический; 5) антиоксидантный [7, 14, 15].

В настоящем обзоре оценена возможность применения БКММР у больных ОА с коморбидными заболеваниями. Проанализированы оригинальные работы, опубликованные в 2001–2021 гг. в базах данных eLIBRARY, PubMed и Web of Science. Было отобрано 16 исследований, соответствовавших следующим критериям: терапия ОА или неспецифической боли в спине с использованием БКММР; длительность наблюдения ≥ 1 мес; внутримышечный (в/м) или внутрисуставной (в/с) путь введения; ≥ 30 участников исследования; информация о НЯ. Наиболее значимым ограничением в достижении поставленной цели являлось отсутствие в опубликованных работах описания коморбидной патологии в исследуемой популяции больных.

Наиболее полный анализ накопленных сведений о безопасности и эффективности БКММР проведен в статье А.Е. Каратеева [15], в которой систематизированы результаты 37 клинических исследований. Исходя из этого, в нашей работе был сделан акцент на исследованиях, касающихся оценки безопасности препарата у пациентов с определенной структурой коморбидности.

Оригинальные исследования, включенные в настоящий анализ, были сгруппированы по нозологическому принципу: исследования, посвященные изучению БКММР при ОА (табл. 1) и при неспецифической боли в спине (табл. 2). В большинстве опубликованных работ отсутствуют данные о коморбидной патологии, причем в некоторых из них ее наличие являлось критерием исключения. В то же время в подавляющее число исследований включены лица старшего возраста, для которых характерны различные сопутствующие заболевания. При описании достигнутого эффекта в лечении спортивной травмы отсутствие информации о коморбидных состояниях может объясняться тем, что спортсмены – молодые здоровые люди, у которых нет такой патологии.

Наибольшую ценность для нашего анализа представляли работы с длительным периодом наблюдения. Так, в исследованиях Л.И. Алексеевой и соавт. [16, 17] в течение 2 лет

Таблица 1. Клинические исследования БКММР у пациентов с ОА
Table 1. Clinical studies of BCSSF in patients with OA

Авторы	Описание исследования	Число пациентов, режим введения и длительность наблюдения	Возраст пациентов	Коморбидная патология	НЯ
Л.К. Пелехонова и соавт., 2016 [14]	Открытое, неконтролируемое	Пациенты с ОА КС 0–II стадии по Kellgren–Lawrence (n=60). Комбинированный режим терапии БКММР: в/с 2 мл 2 раза в неделю, 5 инъекций, затем в/м 1 мл ежедневно, 20 инъекций. Период наблюдения – 2 года	18–65 (58,1±3,5) лет	Описание отсутствует	Гастралгии – у 3,3% пациентов, тошнота – у 3,3%, диарея – у 1,67%, метеоризм – у 1,67%
Л.И. Алексеева и соавт., 2013, 2014 [16, 17]	Слепое рандомизированное плацебо-контролируемое	Пациенты с ОА КС II–III стадии по Kellgren–Lawrence (n=90). Группа 1 (n=45): БКММР 1 мл в/м, курсы по 20 дней с интервалом в 6 мес в течение 2 лет; группа 2 (n=45): плацебо (изотонический раствор хлорида натрия) по 1 мл в/м, курсы по 20 дней с интервалом в 6 мес. Период наблюдения – 2 года	41–75 лет: группа 1 – 62,8±7,2 года, группа 2 – 61,6±8,9 года	АГ в группе 1 – у 55,5% пациентов, в группе 2 – у 60%	По 1 эпизоду ТГВ и ХВН, отмена препарата в обоих случаях
Г.В. Луклина и соавт., 2004 [18]	Открытое, неконтролируемое нерандомизированное	Пациенты с ОА КС, ТБС и узелковой формой ОА I–III стадии по Kellgren–Lawrence (n=45). Группа 1 (n=15): БКММР в/м 1 мл ежедневно в течение 21 дня; группа 2 (n=15): БКММР в/с по 2 мл 2 раза в неделю с интервалом в 3–4 дня в течение 6 дней, затем в/м 1 мл 20 дней; группа 3 (n=15): комбинированное в/с и в/м введение БКММР. Период наблюдения – 1 год	60,3±10 лет	Описание отсутствует	Боль после в/с введения в 5 случаях (отмена препарата в 2), дерматит в месте в/м инъекции в 1 случае (отмена препарата)
В.А. Федоров и Н.В. Ерахторина, 2009 [19]	Открытое неконтролируемое нерандомизированное	Пациенты с ОА КС II–III стадии по Kellgren–Lawrence (n=106). БКММР по 1 мл в/м 20 дней. Эффект лечения оценивался через 12 и 84 дня. Период наблюдения – 84 дня	47–65 лет	Описание отсутствует	Не зарегистрировано
М.С. Светлова, 2014, 2017 [20, 21]	Открытое контролируемое нерандомизированное	Пациенты с ОА КС 0–II стадии по Kellgren–Lawrence (n=204). Группа 1 (n=64): БКММР в/с по 2 мл с интервалом в 2–3 дня, 5 инъекций в сочетании с в/м введением по 1 мл ежедневно, 20 инъекций; курсы БКММР повторяли с интервалом в 6 мес на протяжении 5 лет, при усилении боли разрешался прием диклофенака 100 мг/сут. Группа 2 (n=140): диклофенак 100 мг/сут в сочетании с физиотерапией (магнито- и лазеротерапия). После достижения положительного эффекта пациенты принимали диклофенак 100 мг/сут при усилении боли. Период наблюдения – 5 лет	Группа 1 – 47,4±11,6 года; группа 2 – 46,7±10,4 года	Тяжелая сопутствующая патология была критерием исключения	Не зарегистрировано

Авторы	Описание исследования	Число пациентов, режим введения и длительность наблюдения	Возраст пациентов	Коморбидная патология	НЯ
Л.И. Алексеева и соавт., 2019 [22], Е.П. Шаралова и соавт. 2020 [7]	Открытое рандомизированное	Пациенты с ОА КС II–III стадии по Kellgren–Lawrence (n=130). Группа альтернирующей терапии (n=65): БКММР по 2 мл в/м через день, 10 инъекций; группа стандартной терапии (n=65): БКММР в/м по 1 мл ежедневно, 20 инъекций. Период наблюдения – 3,5 мес. Эффективность терапии оценивалась через 3,5 мес, безопасность – через 2 мес	Группа альтернирующей терапии – 42–74 года (60,2±8,2); группа стандартной терапии – 41–73 года (59,0±8,2)	Группа альтернирующей терапии: АГ – 70,8% случаев, ДПП – 50,8%, СД 2-го типа – 6,2%; группа стандартной терапии: АГ – 67,7% случаев, ДПП – 60,0% СД 2-го типа – 4,6%	Серьезные НЯ не зарегистрированы. Группа альтернирующей терапии: 19 (29,2%) НЯ, из них 18 легкой и 1 умеренной степени (ОРВИ, цистит, артралгии, отек сустава, боль в позвоночнике, повышение АД, клинически незначимое повышение уровня АЛТ). Группа стандартной терапии: 10 (15,4%) НЯ, из них – 8 легкой и 2 – умеренной степени (головная боль и АГ)
Е.А. Войшева и соавт., 2019 [23]	Открытое контролируемое нерандомизированное	Пациенты с ОА КС I–III стадии по Kellgren–Lawrence (n=45). Группа 1 (n=15): БКММР в/м по 2,0 мл через день, 10 инъекций; группа 2: сочетание в/с введения БКММР по 2 мл через день, 5 инъекций с последующим в/м введением БКММР по 1 мл через день, 10 инъекций; группа 3: мильгамма по 2 мл в/м через день, 10 инъекций	55,62±3,01 года	Описание отсутствует	Не зарегистрировано
К.А. Бердюгин и соавт., 2020 [24]	Открытое проспективное неконтролируемое рандомизированное	Пациенты с ОА КС II стадии по Kellgren–Lawrence (n=76). Группа 1: БКММР в/м по 1 мл ежедневно, 20 инъекций и 1% раствор ГНК в/с по 2 мл по 1 инъекции в неделю (всего 3 инъекции); группа 2: ГНК в/с по 2 мл 1 инъекция в неделю (всего 3 инъекции). Период наблюдения – 6 мес	Группа 1 – 47±6,04 года, группа 2 – 51,2±8,5 года	Критерии исключения: ИМ, ХСН, неконтролируемая АГ, ОНМК, заболевания периферических артерий	Не зарегистрировано
Е.В. Аршин и соавт., 2019 [25]	Открытое контролируемое	Основная группа (пациенты с высоким риском развития ОА КС; n=361) разделена на две подгруппы: подгруппа 1 (n=171) – комбинация ХС + ГС 1 г/сут и БКММР в/м по 1 мл 20 дней, 4 курса с интервалом в 6 мес; подгруппа 2 (n=190) – НПВП «по требованию». Контрольная группа (n=31): пациенты без высокого риска ОА КС. Период наблюдения – 2 года	Подгруппа 1 – 50,75±9,64 года; подгруппа 2 – 53,49±9,13 года; контрольная группа – 49,48±7,16 года	Описание отсутствует	Не зарегистрировано

Примечание. ТГВ – тромбоз глубоких вен; ХВН – хроническая венозная недостаточность; ТБС – газобедренные суставы; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 2. Клинические исследования БКММР у пациентов с неспецифической болью в спине
Table 2. Clinical studies of BCSSF in patients with nonspecific back pain

Авторы	Описание исследования	Число пациентов, режим введения и длительность наблюдения	Возраст пациентов	Коморбидная патология	НЯ
В.Н. Холырев и Л.Г. Голикова, 2005 [26]	Открытое контролируемое исследование	Два курса в течение года: БКММР 1,0 мл в/м, 30 мл на курс и НПВП «по требованию» (n=14) в сравнении с НПВП «по требованию» (n=18). Период наблюдения — 1 год	51,0 ± 2,43 года	Критерии исключения: СД, заболевания почек	Не зарегистрировано
С.А. Живолупов и соавт., 2020 [27]	Открытое контролируемое рандомизированное	БКММР 1 мл в/м 20 дней и НПВП (n=50) в сравнении с НПВП (n=50). Период наблюдения — 3 мес	30–60 лет	Критерии исключения: ЗСН (>= 3 стадии), ИБС, сосудистые катастрофы в анамнезе (ИМ, ОНМК), неконтролируемая АГ, декомпенсированный СД, терапия антикоагулянтами, прием АСК или клопидогрела, острые заболевания печени или тяжелый цирроз печени (класс С по Чайлд-Пью)	1 случай зуда в месте инъекции, длительностью 15 мин, разрешившийся самостоятельно
Е.Ю. Радоуцкая и соавт., 2019 [28]	Ретроспективный анализ историй болезни (2013–2017 гг.)	Сравнение двух способов введения БКММР: в/м (n=56) и п/в (n=31)	43–70 лет	Описание отсутствует	Не зарегистрировано
О.С. Левин и соавт., 2004 [29]	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое	Сравнение двух способов введения БКММР: в/м (n=32) и п/в (n=23), каждый способ сравнивался с плацебо. Период наблюдения — 3 мес после окончания лечения	20–65 лет; в/м введение — 42,4 ± 5,0 лет; п/в — 43,5 ± 4,8 года	Описание отсутствует	БКММР — 16%, плацебо — 17% случаев. Чаще всего наблюдалась болезненность в месте инъекции: БКММР — у 4 пациентов при п/в и у 2 — при в/м введения, плацебо — у 2 пациентов при п/в и у 1 при в/м введения; головная боль: БКММР — у 3, плацебо — у 1; головокружение: БКММР — у 2, плацебо — у 1; общее недомогание: по 1 случаю в двух основных группах. Частота НЯ при введении БКММР и плацебо не различалась

Примечание. ЗСН — застойная сердечная недостаточность; АСК — ацетилсалициловая кислота; п/в — паравентральное введение.

наблюдали большую когорту пациентов с гонартрозом ($n=90$), половина из которых получала Алфлутоп®, а вторая половина — плацебо. Была продемонстрирована высокая безопасность препарата, в том числе в отношении ССС. Например, 55,5% лиц в исследуемой группе и 60% в группе контроля имели АГ, при этом не выявлено ни одного случая декомпенсации АГ за весь период наблюдения. В целом наличие большого числа коморбидных заболеваний у пациентов с ОА заставляет задуматься о персонализации проводимой терапии [8].

В многоцентровом открытом рандомизированном клиническом исследовании эффективности и безопасности Алфлутопа® у пациентов с ОА коленных суставов (КС) использовались два режима терапии: альтернирующий (2 мл в/м через день в течение 20 дней) и стандартный (1 мл в/м ежедневно в течение 20 дней) [7, 22]. Анализ данных показал высокую безопасность терапии у пациентов с коморбидными состояниями, независимо от ее режима.

Наиболее часто у пациентов встречались: сердечно-сосудистые заболевания (АГ), нарушения обмена веществ и питания (дислипидемия — ДЛП, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, ожирение, сахарный диабет — СД — 2-го типа), желудочно-кишечные заболевания (хронический гастрит, хронический панкреатит), эндокринные расстройства (аутоиммунный тиреозит, зоб, гипотиреоз, объемное образование щитовидной железы), заболевания скелетно-мышечной и соединительной тканей (остеохондроз). Частота коморбидной патологии в двух группах не различалась ($p<0,05$). Стратификация пациентов на группы проводилась в зависимости от наличия АГ, ДЛП, СД 2-го типа. Лабораторные показатели (гемограмма, электролиты, биохимический анализ, коагулограмма) и данные электрокардиографии оценивали в динамике. Были выявлены клинически незначимые изменения уровня общего белка, ионов натрия и калия, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатамино-трансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, а также глюкозы как у лиц с СД, так и в общей когорте. Не зарегистрировано клинически значимых отклонений функции почек (мочевина, креатинин, общий анализ мочи). Не выявлено также серьезных НЯ, а клинически незначимые НЯ слабой и средней степени выраженности разрешались самостоятельно и не требовали отмены препарата. Таким образом, при динамическом наблюдении не установлено клинически значимых изменений функциональных показателей внутренних органов, включая данные лабораторных и инструментальных обследований.

В другом проспективном исследовании на фоне лечения БКММР ОА КС в течение 2 лет отмечены единичные НЯ со стороны ЖКТ: гастралгия и тошнота — у 2 пациентов, диарея и метеоризм — у 1. НЯ были легкими и устранялись симптоматическими лекарственными средствами [14].

Крайне важным аспектом использования БКММР являются не только уменьшение боли, улучшение функции сустава, повышение качества жизни, но и, как следствие, снижение потребности в НПВП. В работах М.С. Светловой [20, 21] при 5-летнем наблюдении ($n=240$) доказана возможность уменьшения потребности в НПВП при лечении Алфлутопом® больных ОА, вынужденных регулярно использовать препараты этой группы из-за интенсивного болевого синдрома.

Интересные результаты получены в экспериментальном исследовании И.А. Куксауэ и соавт. [30], изучавших гастропротективный эффект БКММР на модели индуцированной диклофенаком гастропатии у крыс. Было показано, что комбинация диклофенака и БКММР вызывала значительно менее выраженные повреждения слизистой оболочки желудка, чем диклофенак. Авторы объясняют полученные результаты повышением уровня цитопротективных простагландинов слизистой оболочки желудка на фоне использования БКММР.

При планировании исследования необходимо учитывать ряд факторов, которые могут повлиять на результаты работы. Так, короткий период наблюдения для препаратов с медленным развитием эффекта или жесткие критерии отбора могут снижать частоту НЯ [20, 21, 23–26, 28]. Наиболее полную информацию в данном случае дают исследования, максимально приближенные к реальной клинической практике, в которые включали «нерафинированные» группы пациентов.

С.А. Живолупов и соавт. [27] у пациентов с болью в нижней части спины, получавших терапию БКММР, оценивали артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) при каждом визите в течение 3 мес наблюдения. Не выявлено значимых различий в АД и ЧСС как в основной группе (Алфлутоп®) до и на фоне лечения, так и при сравнении с группой контроля.

В табл. 1 и 2 приведены хорошо спланированные клинические исследования, в том числе с двойным слепым дизайном [17, 29].

Таким образом, анализ результатов исследований убедительно демонстрирует высокую эффективность Алфлутопа®, прежде всего при длительном курсе применения. НЯ были нечастыми и проявлялись болезненностью в месте инъекции, зудом и гиперемией. Большинство НЯ были легкими и не требовали специального лечения или отмены препарата.

Накопленные данные подтверждают безопасность БКММР, в том числе у пациентов с высокой коморбидностью. Препарат не влиял на уровень гликемии, электролитов и показатели белкового обмена.

Результаты представленных исследований свидетельствуют о возможности широкого применения БКММР в терапии ОА периферических суставов и позвоночника у пациентов с коморбидными заболеваниями.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Алексеева ЛИ. Новые представления о патогенезе остеоартрита, роль метаболических нарушений. Ожирение и метаболизм. 2019;16(2):75–82.
[Alekseeva LI. New ideas about the pathogenesis of osteoarthritis, the role of metabolic disorders. *Ozhirenie i metabolizm*. 2019;16(2):

75–82. (In Russ.)].
2. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):32–9.
[Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanakh klinich-*

eskoj meditsiny. 2018;46(1):32–9. (In Russ.)].
3. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеярова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9–21.

- [Aleksееva 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
4. Cleveland RJ, Nelson AE, Callahan LF. Knee and hip osteoarthritis as predictors of premature death: a review of the evidence. *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct 2019;37 Suppl 120(5):24-30. Epub 2019 Oct 14.
5. 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*. Sep-Oct 2019;37 Suppl 120(5):7-17. Epub 2019 Oct 14.
6. Оганов РГ, Симаненков ВИ, Бакулин ИГ и др. Клинические рекомендации. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения (Ассоциация врачей общей практики РФ). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66. [Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG, et al. Clinical recommendations. Comorbidity pathology in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment (Association of General Practitioners of the Russian Federation). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2019;18(1):5-66. (In Russ.).]
7. 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;14(1):67-73. [Sharapova EP, Aleksееva LI, Taskina EA, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 2: Evaluation of the efficacy of the drug in different use regimens. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):67-73. (In Russ.). doi:10.14412/1996-7012-2020-1-67-73
8. Торшин ИЮ, Лила АМ, Наумов АВ и др. Перспективы персонализации профилактики и терапии остеоартрита на основании анализа коморбидного фона, генетических полиморфизмов и микроэлементного статуса. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021;14(1):28-39. [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Prospects for personification of prevention and treatment of osteoarthritis based on the analysis of comorbid background, genetic polymorphisms and trace element status. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2021;14(1):28-39. (In Russ.).]
9. 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 Dec;49(3):337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
10. Бадокин ВВ. Место и значение нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии остеоартроза. Современная ревматология. 2016;(10)1:67-71. [Badokin VV. The place and value of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the therapy of osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;(10)1:67-71. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-67-72
11. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(S1):1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(S1):1-29. (In Russ.).]
12. Monfort J, Carne X, Abarca B, et al. Documento de expertos sobre el uso apropiado de los SYSADOA en situaciones clinicas controvertidas. Experts Document About an Adequate Utilization of SYSADOAs in Controversial Clinical Situations. *Reumatol Clin*. 2020 Sep 24;S1699-258X(20)30160-1. doi: 10.1016/j.reuma.2020.06.007. Online ahead of print.
13. Беляева ИБ, Мазуров ВИ, Трофимов ЕА. Применение биоактивного концентрата мелкой морской рыбы (препарата Алфлутоп®): 25 лет в России — исследования и практические выводы. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(7):6-12. [Belyaeva IB, Mazurov VI, Trofimov EA. Application of bioactive concentrate of small sea fish (Alflutop® preparation): 25 years in Russia—research and practical conclusions. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;17(7):6-12. (In Russ.).]
14. Пешехонова ЛК, Красюков ПА, Пешехонов ДВ. Оценка роли алфлутопа в терапии остеоартроза: показания, клиническая эффективность, переносимость и влияние на качество жизни. Медицинский совет. 2016;(11):100-4. [Peshekhonomova LK, Krasuykov PA, Peshekhonov 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.).]
15. Каратеев АЕ. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. Современная ревматология. 2020;14(4):111-24. [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):111-24. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-111-124
16. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 — оценка симптом-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):532-8. [Aleksееva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structural-modifying effects of alflutop in patients with knee osteoarthritis. Message 1 — evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(5):532-8. (In Russ.).]
17. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 — оценка структурно-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):174-7. [Aleksееva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structural-modifying effects of alflutop in patients with knee osteoarthritis. Post 2-evaluation of the structural-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(2):174-7. (In Russ.).]
18. 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.).]
19. Федоров ВА, Ерахторина НВ. Опыт применения алфлутопа при лечении остеоартроза. Препараты та технологий. 2009;(3):69-70. [Fedorov VA, Erakhtorina NV. Experience of using alflutop in the treatment of osteoarthritis. *Preparati ta tekhnologii*. 2009;(3):69-70. (In Russ.).]
20. Светлова МС. Длительная терапия Алфлутопом: влияние на симптомы и качество жизни больных гонартрозом ранних стадий (5-летнее наблюдение). Русский медицинский журнал. 2014;(7):504-8. [Svetlova MS. Long-term therapy with Alflutop: effect on the symptoms and quality

- of life of patients with early-stage gonarthrosis (5-year follow-up). *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(7):504-8. (In Russ.).
21. Светлова МС. Рентгенологическое прогрессирование остеоартрита коленных суставов на фоне длительного лечения Алфлутопом (5-летнее наблюдение). *Медицинский совет*. 2017;(1S):108-12. [Svetlova MS. Radiological progression of osteoarthritis of the knee joints against the background of long-term treatment with Alflutop (5-year follow-up). *Meditsinskii sovet*. 2017;(1S):108-12. (In Russ.).]
22. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Лиля АМ и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения. *Современная ревматология*. 2019;13(3):51-9. [Aleksееva 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
23. Войшева ЕА, Войшев ЛС, Семagina ОВ и др. Особенности внутрисуставного и внутримышечного применения препарата Алфлутоп у пациентов с гонартрозом. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье*. 2019;(2):109-13. [Voishcheva EA, Voishchev LS, Semagina OV, et al. Features of intra-articular and intra-muscular use of Alflutop in patients with gonarthrosis. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»: rehabilitatsiya, vrach i zdorov'e*. 2019;(2):109-13. (In Russ.).]
24. 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
25. Аршин ЕВ, Горшков ДА, Радошкин МА и др. Доклинические проявления гонартроза: обоснование ранней хондропротективной терапии. *Терапия*. 2019;(8):90-5. [Arshin EV, Gorshkov DA, Radoshchekin MA, et al. Preclinical manifestations of gonarthrosis: justification of early chondroprotective therapy. *Terapiya*. 2019;(8):90-5. (In Russ.).]
26. Ходырев ВН, Голикова ЛГ. Клиническая эффективность алфлутопа при остеохондрозе позвоночника (12-ти месячное исследование). *Научно-практическая ревматология*. 2005;43(2):33-6. [Khodyrev VN, Golikova LG. Clinical efficacy of alflutop in spinal osteochondrosis (12-month study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2005;43(2):33-6. (In Russ.).]
27. 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.).]
28. Радоуцкая ЕЮ, Новикова ИИ, Ерофеев ЮВ. Опыт применения Алфлутопа в лечении профессиональной вертеброгенной патологии. *Профилактическая медицина*. 2019;(6-1):112-7. [Radoutskaaya EYu, Novikova II, Erofeev YuV. Experience of using Alflutop in the treatment of professional vertebrogenic pathology. *Profilakticheskaya meditsina*. 2019;(6-1):112-7. (In Russ.).]
29. Левин ОС, Олюнин ДЮ, Голубева ЛВ. Эффективность алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2004;(4):80-4. [Levin OS, Olyunin DYU, Golubeva LV. Efficacy of alflutop in chronic vertebrogenic lumbosialgia according to a double-blind placebo-controlled study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;(4):80-4. (In Russ.).]
30. 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;165(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. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2019;165(5): 15-21. (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

3.04.2021/20.05.2021/24.05.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Биотехнос». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The paper has been sponsored by Biotehnos. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Зимницкая О.В. <https://orcid.org/0000-0002-7027-0458>

Петрова М.М. <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>

Шестерня П.А. <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>