

Результаты проспективного 6-летнего наблюдения эффективности и безопасности биоактивного концентрата мелких морских рыб у больных старческого возраста с остеоартритом коленного сустава и мультиморбидностью

Летаева М.В., Королева М.В., Раскина Т.А., Малышенко О.С.,
Аверкиева Ю.В., Усова Е.В.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово
Россия, 650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность терапии Алфлутоном у пациентов старческого возраста (75–90 лет) с остеоартритом (ОА) коленного сустава и мультиморбидностью по результатам проспективного 6-летнего наблюдения.

Пациенты и методы. В исследование включено 38 женщин старческого возраста с ОА коленного сустава (по критериям ACR, 1986) II–III стадии по Kellgren–Lawrence, с болью ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), нуждавшихся в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Пациентки получали инъекции Алфлутона по 1 мл внутримышечно курсами по 20 дней с 6-месячным интервалом (12 курсов). Эффективность терапии оценивали по ВАШ, индексу WOMAC и опроснику EQ-5D. Безопасность терапии контролировали на протяжении всего периода наблюдения. Длительность исследования составила 6 лет.

Результаты и обсуждение. Полный курс лечения Алфлутоном закончили 29 (76,3%) пациенток. Выбыли из исследования 9 (23,7%) больных из-за невозможности посетить лечебный центр (по причинам, не связанным с проведением исследования).

У пациенток старческого возраста с ОА коленного сустава выявлен высокий уровень мультиморбидности – в среднем 5 сопутствующих заболеваний.

Отмечалось существенное уменьшение боли по ВАШ ($\geq 20\%$): к визиту (В) 1 – у 76,3%, к В2 – у 71,0%, к В3 – у 68,4%, к В4 – у 63,1% и к В5 – у 55,2% больных. К 21-му дню терапии Алфлутоном установлено статистически значимое снижение суммарного индекса WOMAC ($p < 0,001$) и улучшение качества жизни по опроснику EQ-5D ($p = 0,016$). Данные показатели оставались относительно стабильными на протяжении всего последующего наблюдения. К 12-му месяцу зарегистрировано уменьшение потребности в приеме НПВП ($p = 0,005$).

Рентгенологическое прогрессирование ОА ≥ 1 стадии по Kellgren–Lawrence на фоне терапии Алфлутоном через 36 мес зафиксировано у 10,5% пациенток, через 72 мес – у 50,0%. Серьезных нежелательных явлений за весь период наблюдения не выявлено.

Заключение. Результаты 6-летнего проспективного исследования демонстрируют высокую эффективность Алфлутона у больных старческого возраста с ОА коленного сустава. Полученные данные подтверждают безопасность длительного лечения этим препаратом пациентов старческого возраста с высокой мультиморбидностью, что позволяет рассматривать его в качестве препарата первой линии в комплексной терапии ОА.

Ключевые слова: остеоартрит; старческий возраст; Алфлутон; эффективность; безопасность; проспективное наблюдение; симптоматические препараты замедленного действия.

Контакты: Марина Васильевна Летаева; letaeva@yandex.ru

Для ссылки: Летаева МВ, Королева МВ, Раскина ТА и др.

Результаты проспективного 6-летнего наблюдения эффективности и безопасности биоактивного концентрата мелких морских рыб у больных старческого возраста с остеоартритом коленного сустава и мультиморбидностью. Современная ревматология. 2021;15(4):56–62. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-56-62

Results of a prospective 6-year observational study of the efficacy and safety of a bioactive concentrate of small marine fish in senile patients with knee osteoarthritis and multimorbidity

Letaeva M.V., Koroleva M.V., Raskina T.A., Malysenko O.S.,
Averkiewa Yu.V., Usova E.V.

Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of the Russia, Kemerovo
22a, Voroshilova St., Kemerovo 650056, Russia

Objective: to evaluate the efficacy and safety of Alflutop therapy in elderly patients (75–90 years old) with knee osteoarthritis (OA) and multimorbidity based on the results of a prospective 6-year follow-up.

Patients and methods. The study included 38 elderly women with knee OA (according to ACR criteria, 1986) stage II–III by Kellgren–Lawrence grading system, with pain ≥ 40 mm by visual analogue scale (VAS), who needed to take non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Alflutop was administered as 1 ml intramuscular injections 20 consecutive days with a 6-month interval (12 courses). The effectiveness of therapy was assessed by VAS, WOMAC index and EQ-5D questionnaire. The safety of therapy was monitored throughout the

observation period. The duration of the study was 6 years.

Results and discussion. The full course of treatment with Alflutop was completed by 29 (76.3%) patients. Nine (23.7%) patients discontinued the study due to their inability to visit the treatment center (for reasons unrelated to the study).

In elderly patients with knee OA, high level of multimorbidity was revealed, 5 comorbidities on average.

There was a significant decrease in pain according to VAS ($\geq 20\%$): by visit (V) 1 – in 76.3%, by V2 – in 71.0%, by V3 – in 68.4%, by V4 – in 63.1% and by V5 – in 55.2% of patients. By the 21st day of Alflutop therapy, a statistically significant decrease in the total WOMAC index ($p < 0.001$) and an improvement in the quality of life according to the EQ-5D questionnaire ($p = 0.016$) were found. These indicators remained relatively stable throughout the follow-up. By the 12th month, a decrease of the need of NSAIDs was registered ($p = 0.005$).

X-ray progression of OA stage ≥ 1 according to Kellgren–Lawrence on Alflutop therapy after 36 months of observation was recorded in 10.5% of patients, after 72 months – in 50.0%. No serious adverse events were registered during entire observation period.

Conclusion. The results of a 6-year prospective study demonstrate the high efficacy of Alflutop in elderly patients with knee OA. The obtained data confirm the safety of long-term treatment with this drug in elderly patients with high multimorbidity, which makes it the first-line drug in the complex therapy of OA.

Key words: osteoarthritis; old age; Alflutop; efficacy; safety; prospective observation; symptomatic slow-acting drugs

Contact: Marina Vasilievna Letaeva; letaeva@yandex.ru

For reference: Letaeva MV, Koroleva MV, Raskina TA, et al. Results of a prospective 6-year observational study of the efficacy and safety of a bioactive concentrate of small marine fish in senile patients with knee osteoarthritis and multimorbidity. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):56–62. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-56-62

Старение – биологический процесс, приводящий к ограничению адаптационных возможностей организма, характеризующийся развитием возрастной патологии и увеличением вероятности смерти [1]. Возрастные нарушения, затрагивающие костно-мышечную систему, сопровождаются снижением мышечной силы и массы (динапения и саркопения), уменьшением функциональной активности и автономности пациента. Возникают дистрофические изменения суставных хрящей, субхондральный склероз, субхондральные кисты, снижается степень конгруэнтности суставных поверхностей. Большое значение имеют хроническая микротравматизация суставов, дегенерация и деструкция суставного хряща, вызывающие воспаление и формирование синовита с очаговой гипоксией и ишемией кости [2]. В организме развиваются изменения, которые, с одной стороны, усиливают адаптационные, приспособительные процессы, а с другой – являются инволютивными и способствуют появлению хронических заболеваний, число которых увеличивается с возрастом и приводит к возникновению мультиморбидной патологии.

Одним из наиболее часто встречающихся заболеваний в пожилом и старческом возрасте является остеоартрит (ОА) коленного сустава. ОА относят к заболеваниям с высоким уровнем мультиморбидности, причем установлено, что пациенты с ОА имеют значительно больший риск развития мультиморбидных состояний, чем пациенты, им не страдающие. Так, по данным K.W. Chan [3], у 1 пациента с ОА отмечалось в среднем 3,2 заболевания, в другом исследовании их число достигало 5–6 [4]. U.T. Kadam и соавт. [5] выявили высокий индекс мультиморбидности (≥ 6 патологий) у 35% лиц с ОА и средний (5–6 патологий) у 25%.

В свою очередь, ОА способствует прогрессированию мультиморбидных заболеваний и повышению риска смертности как общей, так и связанной с кардиоваскулярными катастрофами [6]. Установлено, что наличие ОА в 1,5 раза увеличивает риск общей и в 1,7 раза – риск кардиоваскулярной смертности начиная с 35-летнего возраста, что обусловлено снижением уровня физической активности, наличием сопутствующих заболеваний, неблагоприятными эффектами препаратов, используемых при лечении ОА [7].

Симптоматические препараты замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA)

обладают анальгетическим эффектом и участвуют в подавлении катаболического воспаления, лежащего в основе прогрессирования ОА. Современные лекарственные средства, применяемые у лиц с ОА и высокой коморбидностью, оказывают значимый терапевтический эффект и отличаются благоприятным профилем безопасности [8]. Согласно обновленному алгоритму рекомендаций по ведению пациентов с ОА коленного сустава Европейского общества по клиническому и экономическому аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, ESCEO) 2019 г., SYSADOA, к которым относится и Алфлутоп, являются обязательным компонентом терапии ОА.

Имеющиеся на сегодняшний день исследования, в которых оцениваются эффективность и безопасность Алфлутопа у пациентов старческого возраста с ОА коленного сустава и высоким уровнем мультиморбидности, немногочисленны, что послужило основанием для проведения данной работы.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность терапии Алфлутопом у пациентов старческого возраста (75–90 лет) с ОА коленного сустава и мультиморбидностью в проспективном 6-летнем наблюдении.

Пациенты и методы. Работа выполнена на клинической базе ГАУЗ «Кузбасский клинический госпиталь для ветеранов войн». Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (с изменениями от 2013 г.). Все участники до начала исследования подписали информированное согласие.

Длительность исследования составила 6 лет, число визитов (В) – 6: В0 – 1-й день (включение в исследование и начало терапии); В1 – 21-й день терапии, В2, В3, В4, В5 – через 12, 24, 36 и 72 мес после начала лечения соответственно.

Критерии включения: подписанное информированное согласие на участие в исследовании, женщины старческого возраста (75–90 лет, критерий ВОЗ, 2021) с ОА коленного сустава по критериям ACR (American College of Rheumatology, 1986), с болью в коленном суставе ≥ 40 мм по визуальной

аналоговой шкале (ВАШ), II или III рентгенологической стадией по Kellgren–Lawrence, потребностью в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в стабильной дозе ≥ 30 дней в предшествующие 3 мес.

Критерии не включения: непереносимость препарата Алфлутоп, аллергические реакции на морепродукты, остеонекроз суставных поверхностей, внутрисуставное введение любых препаратов в предшествующие 6 нед, прием SYSADOA менее чем за 3 мес до начала исследования, травмы и/или операции на коленном суставе в анамнезе.

В исследование одновременно включено 38 женщин 75–90 лет с установленным диагнозом ОА.

Общая характеристика участниц исследования представлена в табл. 1. У всех пациенток проведен анализ мультиморбидной патологии (табл. 2). Ведущее место в ее структуре занимали заболевания сердечно-сосудистой системы: гипертоническая болезнь (ГБ), которой страдали 100% пациенток и ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 68,4%. В среднем на 1 больную приходилось 5 сопутствующих заболеваний.

Влияние сопутствующей патологии на отдаленный прогноз оценивалось с помощью индекса коморбидности Charlson. Индекс представляет собой балльную оценку (от 0 до 40) наличия определенных сопутствующих заболеваний и используется для прогноза 10-летней летальности, которая при отсутствии коморбидности составляет 12%, при 1–2 баллах – 26%, 3–4 баллах – 52%, ≥ 5 баллах – 85%. Индекс Charlson составил 1–2 балла у 2 (5,3%) пациенток, 3–4 балла – у 26 (68,4%), ≥ 5 баллов – у 10 (26,3%).

Лечение сопутствующей патологии проводилось у всех участниц исследования. В среднем пациентки принимали 5 ± 2 различных препаратов, что указывает на наличие у них полипрагмазии. Наиболее часто назначались блокаторы ренин-ангиотензиновой системы – у 37 (97,4%), диуретики – у 32 (84,2%), антитромботические препараты (антикоагулянты и антиагреганты) – у 27 (71,1%), бета-адреноблокаторы – у 25 (65,8%), антагонисты кальция – у 27 (71,1%), агонисты имидазолиновых рецепторов – у 10 (26,3%), пероральные сахароснижающие препараты (метформин) – у 4 (10,5%), ингибиторы протонной помпы совместно с НПВП – у 38 (100%) больных.

Пациентки получали инъекции Алфлутопа по 1 мл внутримышечно курсами по 20 дней с 6-месячным интервалом в течение 6 лет (всего 12 курсов).

Эффективность терапии оценивалась при каждом визите с помощью индекса WOMAC. Ответом на проводимую терапию считалось уменьшение боли по ВАШ на $\geq 20\%$ по сравнению с исходным уровнем.

Для определения качества жизни (КЖ) применяли опросник EQ-5D. Результаты ответов представлены в виде «индекса здоровья» EQ-5D-utility и ВАШ (так называемый термометр здоровья). Оценивалось минимальное клинически значимое изменение индекса EQ-5D до и после лечения: $< 0,10$ балла – нет эффекта, $0,10–0,24$ балла – минимальный, $0,24–0,31$ балла – удовлетворительный и $\geq 0,31$ балла – выраженный эффект.

Для оценки рентгенологического прогрессирования ОА всем больным во время В0, В4 (36 мес), В5 (72 мес) выполняли рентгенографию коленного сустава в прямой, боковой и аксиальной проекциях в положении максималь-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток старческого возраста с ОА коленного сустава

Table 1. Clinical characteristics of elderly patients with knee OA

Показатель	Значение
Количество больных, n	38
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	78,8 [76,8; 80,3]
Рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence, n (%):	
II	24 (63,2)
III	14 (36,8)
Продолжительность ОА, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [4,0; 11;3]

Таблица 2. Структура мультиморбидной патологии у пациенток старческого возраста с ОА коленного сустава

Table 2. Structure of multimorbid pathology in elderly patients with knee OA

Сопутствующие заболевания	Количество больных (n=38)	
	абс.	%
ГБ	38	100
ОНМК	4	10,5
ИБС	26	68,4
Ожирение	12	31,5
СД 2-го типа	4	10,5
ХОБЛ	12	31,5
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	2	5,2
Хронический холецистит	12	31,5
Хронический панкреатит	10	26,3
Желчнокаменная болезнь	14	36,8
Мочекаменная болезнь	8	21,0
Хронический пиелонефрит	24	63,1

Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

ного разгибания колена с целью наилучшей визуализации. Рентгенограммы оценивались одним врачом-рентгенологом.

Для определения безопасности терапии Алфлутопом нежелательные явления (НЯ) регистрировались на протяжении всего периода наблюдения.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica версии 6.1.478 для Windows (StatSoft Inc., США). Итоговый анализ выполняли в популяции Intent-to-Treat (ИТТ), в которую вошли все больные, получившие хотя бы одно введение Алфлутопа. Популяции ИТТ и Per Protocol (PP) были сопоставимы. Результаты описания количественных признаков представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для характеристики качественных признаков указывались абсолютная и/или относительная величины в процентах. Для оценки значимости различий по ко-

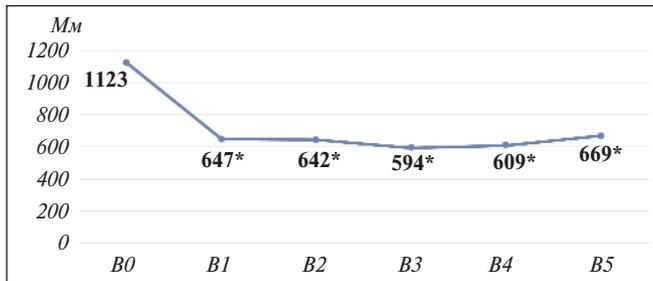


Рис. 1. Суммарный индекс WOMAC у больных ОА коленного сустава исходно и на фоне терапии. Здесь и на рис. 2:

* – $p \leq 0,001$ по сравнению с исходными показателями

Fig. 1. Total WOMAC index in patients with knee OA at baseline and during therapy. Here and in Fig. 2: * – $p \leq 0,001$ in comparison with the initial indicators

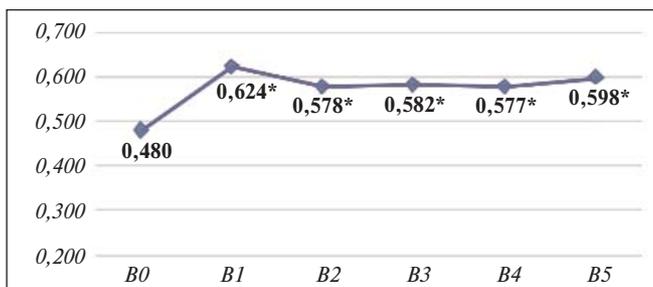


Рис. 2. Среднее значение «индекса здоровья» EQ-5D у больных ОА коленного сустава исходно и на фоне терапии

Fig. 2. The average value of the «health index» EQ-5D in patients with knee OA at baseline and during the therapy

личественным показателям использовали критерий Краскала–Уоллиса, для выявления различий по качественным признакам – двусторонний точный критерий Фишера или χ^2 Пирсона. В случаях множественного сравнения при расчете статистической значимости применяли скорректированное значение p -value.

Результаты. Полный курс лечения Алфлутопом закончили 29 (76,3%) пациенток. Выбыли из исследования 9 (23,7%) больных: 4 (10,5%) – после В3 и 5 (10,5%) – после В4 из-за невозможности посещать лечебный центр (эта причина не была связана с проведением исследования).

Установлено, что на фоне приема Алфлутопа в подавляющем большинстве наблюдений отмечалось существенное уменьшение боли в коленном суставе по ВАШ: к В1 уменьшение $\geq 20\%$ зафиксировано у 76,3%, к В2 – у 71,0%, к В3 – у 68,4%, к В4 – у 63,1% и к В5 – у 55,2% больных.

Выявлено значимое снижение суммарного индекса WOMAC (рис. 1) в ходе всех визитов по сравнению с исходными показателями: В0 – $1125 \pm 135,0$ мм, В1 – $647 \pm 229,0$ мм, В2 – $642 \pm 224,0$ мм, В3 – $594 \pm 216,0$ мм, В4 – $609 \pm 183,0$ мм, В5 – $669 \pm 141,0$ мм ($p \leq 0,001$ для всех случаев).

Уменьшение симптомов ОА привело к существенному снижению потребности в НПВП. К В1 отказались от приема НПВП 31,6% пациенток, к В2 – 47,4%, к В3 – 44,7%, к В4 – 50,0% и к В5 – 44,7%. Через 12 мес терапии значительно сократилось число дней приема НПВП – до 5 (0; 10) дней в месяц против 14 (7; 15) дней в месяц в начале исследования ($p = 0,005$). Этот показатель оставался относительно стабильным на протяжении всего последующего наблюдения.

Оценка КЖ проводилась при каждом визите. При заполнении опросника EQ-5D во время В0 на проблемы со здоровьем в той или иной степени указали все опрошенные. «Индекс здоровья» по опроснику EQ-5D при включении в исследование составил 0,480 [0,480; 0,584]. Через 21 день (В1) после начала терапии отмечалось его значимое увеличение до 0,624 [0,507; 0,713], $p = 0,016$. В дальнейшем он оставался значимо ($p \leq 0,001$) более высоким и к окончанию исследования (В5) находился на уровне 0,598 [0,499; 0,648], что соответствовало минимальному терапевтическому эффекту ($\Delta EQ-5D = 0,187$; рис. 2).

Значение «термометра здоровья» EQ-5D значимо не менялось: к В1 оно достигло $58,7 \pm 3,96$ мм по сравнению $48,1 \pm 3,94$ мм на момент В0. Однако через 12 мес и до конца исследования отмечалось его значимое улучшение: $74,2 \pm 2,95$; $72,6 \pm 2,92$; $70,1 \pm 3,65$ и $67,7 \pm 2,54$ мм соответственно ($p < 0,001$ для всех случаев).

Рентгенологическое прогрессирование ОА на фоне терапии Алфлутопом на ≥ 1 стадию по Kellgren–Lawrence зафиксировано на момент В4 в 10,5% случаев и на момент В5 в 50,0%.

За весь период наблюдения не зарегистрировано серьезных НЯ, в том числе и новых сердечно-сосудистых катастроф. За время исследования хотя бы одно НЯ выявлено у 12 (31,6%) больных. Повышение артериального давления (АД) зафиксировано в 8 (21,0%) случаях. При этом в 5 (13,6%) из них после первой инъекции отмечалось кратковременное однократное повышение АД не более чем на 10% по сравнению с исходным, не потребовавшее коррекции гипотензивной терапии и купированное приемом препаратов «короткого действия». У 3 (7,9%) больных возникла декомпенсация ГБ, после коррекции гипотензивной терапии АД стабилизировалось на оптимальном для них уровне (связи этого НЯ с исследуемым препаратом не выявлено).

Больные с СД 2-го типа на протяжении исследования не нуждались в коррекции гипогликемической терапии.

Клинически значимых изменений гематологических (клинический анализ крови) и биохимических (уровень билирубина, трансаминаз, глюкозы, креатинина, мочевины, липидограмма) показателей за весь период исследования не зарегистрировано. Отмечалось однократное повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы не более чем в 2 раза у 3 (7,9%) больных: на момент В2 – у 1 (2,6%) и на момент В4 – у 2 (5,3%), что не потребовало отмены или изменения лечения.

Головокружение зарегистрировано в 1 (2,6%) случае на момент В2 и головная боль – в 2 на момент В3. Данные симптомы, по мнению больных и исследователей, не были связаны с использованием Алфлутопа, носили кратковременный характер, купировались самостоятельно и не требовали изменения или отмены терапии.

За время наблюдения не выявлено аллергических реакций.

Обсуждение. Наличие мультиморбидности может значительно исказить результаты оценки воспалительной активности и оказывать не зависящее от активности болезни отрицательное влияние на оценку КЖ, связанного со здоровьем и функциональным статусом больного [9].

У больных старческого возраста с ОА коленного сустава выявлен высокий уровень мультиморбидности – в среднем 5 заболеваний. В опубликованных работах данный показа-

тель представлен в широком диапазоне. Минимальные значения приводят U. Tuominen и соавт. [10] – 2,0 и K.W. Chan [3] – 3,2. Данные, полученные в настоящем исследовании, согласуются с результатами работы U.T. Kadam и соавт. [5] – 5,9. Максимальное число мультиморбидных состояний приводят И.Ю. Торшин и соавт. [11] – $10,5 \pm 4,1$, при этом у 76% больных ОА отмечалось >5 диагнозов.

Особый интерес с клинической точки зрения представляет структурный анализ мультиморбидной патологии. В то же время во многих исследованиях наличие тяжелой сопутствующей патологии являлось критерием невключения или не оценивалось. Абсолютное большинство работ, посвященных мультиморбидности при ОА, выполнено в группах пациентов среднего и пожилого возраста.

Ведущее место в структуре мультиморбидной патологии в нашем исследовании занимали заболевания сердечно-сосудистой системы: ГБ (100%) и ИБС (68,4%), что согласуется с данными И.Ю. Торшина и соавт. [11]: 86,0 и 71,0% соответственно. Представляются неоднозначными результаты, полученные в работе Н.А. Хитрова [12], в которой ГБ встречалась реже по сравнению с ИБС – соответственно в 44,6 и 87,4% случаев. В исследовании U. Tuominen и соавт. [10] ИБС регистрировалась в 2 раза реже – у 47,8% больных. Такие различия результатов могут быть связаны с большой вариабельностью возраста пациентов в разных исследованиях.

Самым распространенным и изученным к настоящему времени клиническим фенотипом ОА является метаболический, ассоциированный с метаболическим синдромом и СД. Его развитие в значительной степени связано с биологически активными веществами, вырабатываемыми жировой тканью, прежде всего адипокинами. Эти гормоны поддерживают хроническое воспаление, усиливая катаболические процессы в хряще, а также посредством синергического взаимодействия с интерлейкином 1 повышают синтез провоспалительных медиаторов, приводя к усилению процессов дегенерации в тканях сустава.

В нашем исследовании ожирение выявлено в 31,5% случаев, что превышает данные других авторов: 21,0% [11], 21,1% [12] и 22% [10], а СД 2-го типа – в 10,5%. Данные о СД как составной части структуры мультиморбидной патологии у больных ОА малочисленны, так как в большинстве работ СД является критерием невключения. В исследовании U. Tuominen и соавт. [10] количество пациентов с СД в 3 раза превышало полученные нами показатели (34,0%).

В нашем исследовании при оценке индекса Charlson у больных старческого возраста с ОА коленного сустава вероятность наступления смерти в ближайшие 10 лет составляла от 26 до 85%.

Наличие у пациента с ОА нескольких заболеваний поднимает вопрос о полипрагмазии и необходимости учитывать не только возможные НЯ тех или иных препаратов, но и их негативное взаимодействие. Так, в 2020 г. на конгрессе ESCO сообщалось, что при СД 2-го типа существует 133 потенциальных серьезных взаимодействия лекарственных средств, а при депрессии – 89. Это тем более важно для пожилых больных ОА, у которых часто встречаются обе нозологии [13].

В нашем исследовании лекарственную терапию сопутствующей патологии получали все пациентки. Установлено, что большинство больных принимали в среднем $5,0 \pm 1,5$

различных препаратов. На фоне высокой мультиморбидности и полипрагмазии возникает риск увеличения случаев НЯ и ухудшения течения всех заболеваний. Поэтому для лечения ОА целесообразно назначение не только эффективных, но и безопасных препаратов, среди которых наиболее значимыми являются SYSADOA.

Более чем 25-летний опыт применения Алфлутопа у больных ОА в России свидетельствует о его эффективности и безопасности [14–16]. Данные настоящего проспективного исследования согласуются с результатами ранее опубликованных работ, в которых показаны уменьшение боли, улучшение функции суставов и оценки состояния здоровья при использовании Алфлутопа у лиц с ОА коленного сустава и мультиморбидностью. Так, уже к 21-му дню терапии этим препаратом выявлена положительная динамика индекса WOMAC ($p < 0,001$) и показателей КЖ по опроснику EQ-5D ($p = 0,016$), которая сохранялась на протяжении всего наблюдения.

Проведенный А.Е. Каратеевым [16] анализ 37 клинических исследований (из них 15 ОА коленного сустава), посвященных оценке эффективности и безопасности Алфлутопа, продемонстрировал хороший терапевтический потенциал препарата: после курсового применения отмечалось снижение интенсивности боли на 40–60% по сравнению с исходным уровнем.

Алфлутоп предотвращает разрушение макромолекулярных структур нормальных тканей, стимулирует процессы восстановления суставного хряща, что объясняет его анальгетическое действие. Прекращение приема или снижение суточной дозы НПВП следует рассматривать как дополнительный положительный эффект при лечении ОА, поскольку это позволяет уменьшить риск развития НЯ, характерных для данного класса препаратов, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы. В нашем исследовании уменьшение симптомов ОА привело к снижению потребности в НПВП уже после первого курса терапии. Это согласуется с результатами работы Е.П. Шараповой и соавт. [15], в которой было установлено, что при применении Алфлутопа 21% больных полностью отказались от приема НПВП, а 79% смогли снизить их дозу.

Проблема безопасности лекарственной терапии чрезвычайно актуальна для лиц старческого возраста. Одной из задач нашего исследования являлась оценка безопасности терапии Алфлутопом у больных 75 лет и старше, так как именно у этой категории увеличен риск развития НЯ на фоне мультиморбидности и полипрагмазии. В настоящей работе не выявлено серьезных НЯ, клинически значимых отклонений показателей жизненно важных функций и лабораторных параметров в течение всего периода наблюдения. Полученные результаты согласуются с данными обзора 37 клинических исследований Алфлутопа [16]. Следует отметить, что в большинстве опубликованных работ отсутствуют сведения о коморбидной патологии, причем в некоторых из них ее наличие являлось критерием невключения. В то же время в подавляющее число исследований были включены лица 45–75 лет, для которых характерны различные сопутствующие заболевания. В большинстве работ не выявлено ни одного случая значимых лекарственных осложнений, в том числе у коморбидных пациентов с АГ, СД 2-го типа и атеросклерозом в возрасте до 75 лет [16, 17].

Короткий период наблюдения для препаратов с медленным развитием эффекта может занижать частоту НЯ, поэтому для оценки безопасности наиболее применимы длительные наблюдения. Так, в исследовании Е.П. Шараповой и соавт. [18] за 2 года динамического наблюдения не установлено клинически значимых изменений функциональных показателей внутренних органов, включая данные лабораторных и инструментальных обследований, а также серьезных НЯ. Клинически незначимые НЯ разрешались самостоятельно и не требовали отмены препарата. В другом исследовании этих же авторов [15] за 2 года наблюдения выполнено около 3500 инъекций Алфлутопа, при этом необходимость прерывания лечения из-за НЯ возникла лишь в 2 случаях. По данным

Л.К. Пешехоновой и соавт. [14], на фоне лечения ОА коленного сустава Алфлутопом в течение 2 лет отмечены единичные НЯ со стороны ЖКТ: гастралгия и тошнота – у 2 пациентов, диарея и метеоризм – у 1. НЯ купированы симптоматическими лекарственными средствами.

Заключение. Результаты 6-летнего проспективного исследования демонстрируют высокую эффективность и безопасность Алфлутопа у больных старческого возраста с ОА коленного сустава. Подтверждена безопасность длительного лечения Алфлутопом больных старческого возраста с высокой мультиморбидностью, что позволяет рассматривать его в качестве препарата «первой линии» в комплексной терапии ОА.

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

- Петровский БВ, редактор. Большая медицинская энциклопедия. Том 24. Москва; 1985. 597 с. [Petrovskii BV, ediktor. *Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya* [Big medical encyclopedia]. Vol. 24. Moscow; 1985. 597 p.]
- Злобина И, Кривцунов А, Бочарова К. Возрастные изменения опорно-двигательного аппарата: своевременное выявление, лечение и реабилитация. *Врач*. 2015; (6):23-6. [Zlobina I, Krivtsunov A, Bocharova K. Age-related changes of the musculoskeletal system: timely detection, treatment and rehabilitation. *Vrach*. 2015;(6):23-6. (In Russ.)]
- Chan KW. Co-morbidities of patients with knee osteoarthritis. *Hong Kong Med J*. 2009 Jun;15(3):168-72.
- Marshall DA, Liu X, Barnabe C, et al. Existing comorbidities in people with osteoarthritis: a retrospective analysis of a population-based cohort in Alberta, Canada. *BMJ Open*. 2019 Nov;9(11):e033334. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033334.
- Kadam UT, Jordan K, Croft PR. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a casecontrol study of general practice consultants in England and Wales U T. *Ann Rheum Dis*. 2004 Apr;63(4):408-14. doi: 10.1136/ard.2003.007526.
- Wilkie R. Reasons why osteoarthritis predicts mortality: path analysis within a Cox proportional hazards model. *RMD Open*. 2019 Nov 13;5(2):e001048. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001048. eCollection 2019.
- Nüesch E, Dieppe P, Reichenbach S, et al. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ*. 2011 Mar 8; 342:d1165. doi: 10.1136/bmj.d1165.
- 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.
- Лила АМ, Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА. Мультиморбидность в ревматологии. От комплексной оценки болезни – к оценке комплекса болезней. *Современная ревматология*. 2019;13(3):4-9. [Lila AM, Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA. Multimorbidity in rheumatology. From comprehensive assessment of disease to evaluation of a set of diseases. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):4-9. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2019-3-4-9.
- Tuominen U, Blom M, Hirvonen J, et al. The effect of co-morbidities on health-related quality of life in patients placed on the waiting list for total joint replacement. *Health Qual Life Outcomes*. 2007 Mar 15;5:16. doi: 10.1186/1477-7525-5-16.
- 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.)].
- Хитров НА. Остеоартроз. Совокупность клинических форм и сопутствующих заболеваний. *Русский медицинский журнал*. 2015;(7):363-8. [Khitrov NA. Osteoarthritis. A set of clinical forms and concomitant diseases. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2015;(7):363-8. (In Russ.)].
- Алексеева ЛИ, Лила АМ. Базисная терапия остеоартрита: современный взгляд на применение препаратов глюкозамина и хондроитина. *Современная ревматология*. 2021;15(2):112-9. [Alekseeva LI, Lila AM. Osteoarthritis background therapy: current view on the glucosamine and chondroitin therapy. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):112-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-112-119.
- 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. [Peshekhonova 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.)]. doi:10.21518/2079-701X-2016-11-100-104.
- 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 применения. *Современная ревматология*. 2020; 14(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;14(1):67-73. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2020-1-67-73.
- 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.
17. Зимницкая ОВ, Петрова ММ, Шестерня ПА. Анализ безопасности использования биоактивного концентрата мелких морских рыб у коморбидных пациентов с остеоартритом. Современная ревматология. 2021;15(3):103–10.
[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):103–10. (In Russ.)).
doi: 10.14412/1996-7012-2021-3-103-110.
18. Шарапова ЕП, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА и др. Эффективность и безопасность Алфлутопа в лечении больных ос-

теоартритом коленных суставов: много-центровое открытое рандомизированное клиническое исследование. Фарматека. 2020;27(13):87-95. [Sharapova HE, Alekseeva LI, Taskina EA, et al. The effectiveness and safety of Alflutop in the treatment of patients with osteoarthritis of knee joints: Multi-center open randomized clinical trial. *Farmateka*. 2020;27(13):87-95. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.06.2021/17.07.2021/20.07.2021

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.

Летаева М.В. <https://orcid.org/0000-0003-3907-7120>

Королева М.В. <https://orcid.org/0000-0002-0184-7997>

Раскина Т.А. <https://orcid.org/0000-0002-5804-42>

Мальшенко О.С. <https://orcid.org/0000-0001-8272-3736>

Аверкиева Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-8020-4545>

Усова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-2988-1652>