

Длительное многоцентровое наблюдательное исследование Алфлутона в России: предварительные результаты (сообщение 1)

Ли́ла А.М.^{1,2}, Алексе́ева Л.И.^{1,2}, Таскина Е.А.¹, Каше́варова Н.Г.¹

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

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Оценка действия новых лекарственных препаратов должна проводиться в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), а наблюдательные исследования (НИ) осуществляются для подтверждения и уточнения результатов, полученных в РКИ, например для изучения эффективности препаратов в больших группах больных, которые не включены в РКИ или имели сопутствующие заболевания либо более старший возраст.

Цель исследования — в НИ оценить эффективность терапии препаратом Алфлутоп (АФ) у пациентов с остеоартритом (ОА) коленных, и/или тазобедренных суставов, и/или болью в нижней части спины (БНЧС) при наличии или отсутствии коморбидных заболеваний.

Материал и методы. Многоцентровое проспективное когортное НИ проводилось в 163 клинических центрах 58 городов Российской Федерации и включало 22 525 больных ОА и БНЧС, которые получали АФ по назначению врача в рамках планового лечения или самостоятельно приобретали его в аптеке. Регистрировались боль, удовлетворенность терапией, оценка состояния здоровья, потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП) и качество жизни по опроснику EQ-5D.

Результаты и обсуждение. После одного курса лечения АФ улучшение выявлено в 98% случаев, отмечалась быстрая положительная динамика со значимым уменьшением боли, медиана времени до получения клинического эффекта составила 8 [5; 10] дней. Существенно улучшились оценка состояния здоровья и удовлетворенность терапией. У 94,5% пациентов снизилась суточная потребность в НПВП.

Заключение. Первые результаты НИ подтверждают симптоматический эффект АФ.

Ключевые слова: остеоартрит; Алфлутоп; наблюдательное исследование; эффективность; безопасность.

Контакты: Людмила Ивановна Алексеева; dr.alekseeva@gmail.com

Для ссылки: Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Таскина ЕА, Каше́варова НГ. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование Алфлутона в России: предварительные результаты (сообщение 1). Современная ревматология. 2023;17(2):57–64. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-57-64

Alflutop Russian longitudinal multicentre observational study: preliminary results (message 1)

Lila A.M.^{1,2}, Alekseeva L.I.^{1,2}, Taskina E.A.¹, Kashevarova N.G.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Evaluation of the effect of new drugs should be carried out in randomized controlled trials (RCTs), and observational studies (OSs) are carried out to confirm and refine the results obtained in RCTs, for example, to study the effectiveness of drugs in large groups of patients who were not included in RCTs or had comorbidities or older age.

Objective: to evaluate the effectiveness of Alflutop (AF) via OS of patients with osteoarthritis (OA) of the knee and/or hip joints and/or low back pain (LBP) with or without comorbid diseases.

Material and methods. A multicenter prospective cohort OS was conducted in 163 clinical centers in 58 cities of the Russian Federation and included 22,525 patients with OA and LBP who received AF as a part of a planned treatment prescribed by a doctor, or self-prescribed and purchased in a pharmacy. Pain, satisfaction with therapy, health assessment, need for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and quality of life were recorded using the EQ-5D questionnaire.

Results and discussion. After one treatment course with AF, improvement was detected in 98% of cases, there was a rapid positive trend with a significant decrease in pain, the median time to clinical effect was 8 [5; 10] days. Assessment of general health status and satisfaction with therapy

improved significantly. In 94.5% of patients, the daily requirement for NSAIDs decreased.

Conclusion. The first results from the OS confirm the symptomatic effect of AF.

Keywords: osteoarthritis; Alflutop; observational study; efficiency; safety.

Contact: Lyudmila Ivanovna Alekseeva; dr.alekseeva@gmail.com

For reference: Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Alflutop Russian longitudinal multicentre observational study: preliminary results (message 1). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023; 17(2):57–64. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-57-64

Остеоартрит (ОА) — наиболее распространенное хроническое заболевание суставов, которым страдают более 500 млн больных во всем мире [1]. И если легкие или умеренно тяжелые формы ОА лечатся с помощью немедикаментозных и фармакологических методов, включающих обучение больных, физические упражнения, контроль массы тела, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), симптоматические средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), которые входят в различные клинические рекомендации по ведению пациентов с ОА, то тяжелые формы заболевания, как правило, требуют эндопротезирования суставов, что существенно повышает расходы на здравоохранение. Хорошо известно, что боль, скованность и ограниченная подвижность являются частыми нарушениями при ОА, ухудшающими качество жизни и приводящими к психосоциальным последствиям. Кроме того, ОА, который всегда считался заболеванием старшего возраста, может развиваться и у молодых людей после травмы сустава [2].

Важно понимать, какое влияние будет оказывать бремя таких заболеваний, как ОА, не только на здравоохранение, но и на общество в целом. Глобальное бремя болезней (Global burden of disease, GBD) представляет собой группу показателей, характеризующих смертность и инвалидность от основных заболеваний, травм и факторов их риска. С 1990 г. в исследовании GBD применяется метод моделирования международных данных о заболеваемости и преждевременной смерти, а также инвалидности вследствие болезней. Данные этого исследования регулярно обновляются и публикуются с учетом появления новых эпидемиологических показателей. В 2019 г. была доступна информация о 369 заболеваниях и травмах в 204 странах мира, при этом ОА занял 18-е место среди основных причин инвалидности у людей в возрасте 50–74 лет по сравнению с 24-м местом в 1990 г., таким образом, за этот период бремя инвалидности, связанное с ОА, увеличилось на 114% [3]. Достижения науки и медицины существенно изменяют GBD. В прошлом оно определялось в основном инфекционными заболеваниями, в настоящее время большая часть бремени (около 60%) обусловлена неинфекционными болезнями [4]. Вместе с тем бремя тех или иных заболеваний иногда снижается благодаря эволюции алгоритмов лечения, например в онкологии более точная диагностика с использованием биомаркеров позволяет персонализировать терапию и улучшать результаты. Напротив, доля ОА в GBD с 1990 по 2017 г. выросла за счет увеличения его распространенности до 9,6% и влияния инвалидности, затраты на которую составляют 1–2,5% валового внутреннего продукта [5]. ОА связан с увеличением смертности от всех причин и особенно от сердечно-сосудистых заболеваний [6].

В современных руководствах до сих пор обсуждается способность применяемых лекарственных средств моди-

фицировать течение ОА. Трудности в разработке методов лечения ОА отчасти обусловлены изменением самого понятия заболевания. Ранее ОА считали болезнью «износа» хряща, в настоящее время он рассматривается как заболевание всего сустава — поражение суставного хряща, субхондральной кости и синовиальной оболочки [7]. ОА также характеризуется высокой гетерогенностью, и пока отсутствует возможность выявлять раннюю стадию болезни до наступления необратимых изменений в суставе. Помимо этого, до сих пор не найдены биомаркеры, например для более раннего определения заболевания, его прогноза, персонализированного назначения фармакотерапии и оценки ответа на лечение [8].

Для оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата у человека проводятся клинические исследования, которые отвечают этическим принципам Хельсинкской декларации, правилам GCP (Good Clinical Practice) и действующим нормативным требованиям [9].

Существуют различные типы исследований, которые подразделяются по цели, продолжительности, характеру (скрининговые, диагностические, открытые и слепые, проспективные, рандомизированные) и т. д. Клинические исследования лекарственных средств для определения их эффективности при тех или иных заболеваниях проводятся уже много лет, их протоколы постоянно совершенствуются. С этой целью используются, как правило, два основных вида исследований: рандомизированные контролируемые (РКИ) и наблюдательные (НИ). С внедрением принципов доказательной медицины в реальную клиническую практику РКИ стали считать «золотым» стандартом [10], в частности для создания клинических рекомендаций. Вместе с тем хорошо известно, что РКИ проводятся более подготовленными врачами, прошедшими специализацию по GCP, а само исследование осуществляется как бы в «идеальных условиях» с использованием протокола, включающего строгие критерии отбора, больной регулярно обследуется в центре с применением клинических, лабораторных и инструментальных методов и в заданные сроки получает исследуемые препараты, изучается его комплаентность и тщательно собираются данные о различных нежелательных явлениях (НЯ). Однако результаты использования исследуемого препарата в реальной клинической практике могут частично не совпадать с данными РКИ, как это бывает, например, при назначении бисфосфонатов из-за низкой комплаентности пациентов. Материалы РКИ не позволяют ответить на ряд вопросов, касающихся применения того или иного лекарственного средства, в частности влияния возраста больного, сопутствующих заболеваний и их терапии и т. д. Поэтому данные, полученные в РКИ, нельзя механически экстраполировать на всю популяцию больных. Кроме того, проведение РКИ требует значительных материальных затрат и не всегда осуществимо.

Указанные недостатки РКИ могут быть отчасти компенсированы с помощью НИ, которые осуществляются без активного вмешательства, при этом исследователь собирает данные при наблюдении за событиями, которые происходят в рамках обычной клинической практики. В отличие от РКИ, в НИ допустимы менее строгие критерии отбора, что дает возможность включения в исследование значительно большего числа пациентов. Больной подписывает согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных, а лечащий врач рекомендует препарат, который пациент должен приобрести в аптеке. Для набора больных в НИ используется несложная процедура, что является существенным преимуществом такого рода исследований. Вместе с тем разные подходы к отбору больных и проводимому лечению в конечном счете могут привести к систематическим ошибкам при оценке эффективности и безопасности исследуемого препарата.

Таким образом, для оценки действия лекарственных препаратов должны проводиться РКИ, а НИ следует использовать для подтверждения и уточнения результатов, полученных в РКИ, например для изучения эффективности нового препарата в больших группах больных, которые не были включены в РКИ или имели сопутствующие заболевания либо более старший возраст.

Лекарственные средства для лечения ОА представляют собой группу препаратов с разными механизмами действия, но с хорошей доказательной базой эффективности и безопасности, основанной на данных РКИ, поэтому они включены в европейские и российские рекомендации по ведению больных ОА. С расширением числа доказательств их эффекта при ОА постепенно изменялось название этой группы препаратов. Долгое время их называли «хондропротекторами», поскольку считали, что они способны оказывать позитивное действие на хрящ; затем был предложен термин «SYSADOA», так как появились свидетельства уменьшения боли на фоне такой терапии. К 2019 г. после накопления данных об их способности замедлять прогрессирование болезни, определяемое при рентгенографии по изменению ширины суставной щели, было предложено называть эти препараты «базисными средствами» [11]. А в 2021 г. после выхода в свет большого сетевого метаанализа, продемонстрировавшего способность SYSADOA замедлять потерю хряща (по замедлению сужения суставной щели, выявляемому при рентгенографии, и уменьшению потери объема суставного хряща по данным магнитно-резонансной томографии), появилось еще одно определение — «болезнь-модифицирующие препараты» [12].

Представителем данной группы является многокомпонентный препарат Алфлутоп® (АФ), который содержит биоактивный концентрат мелкой морской рыбы. Механизм его

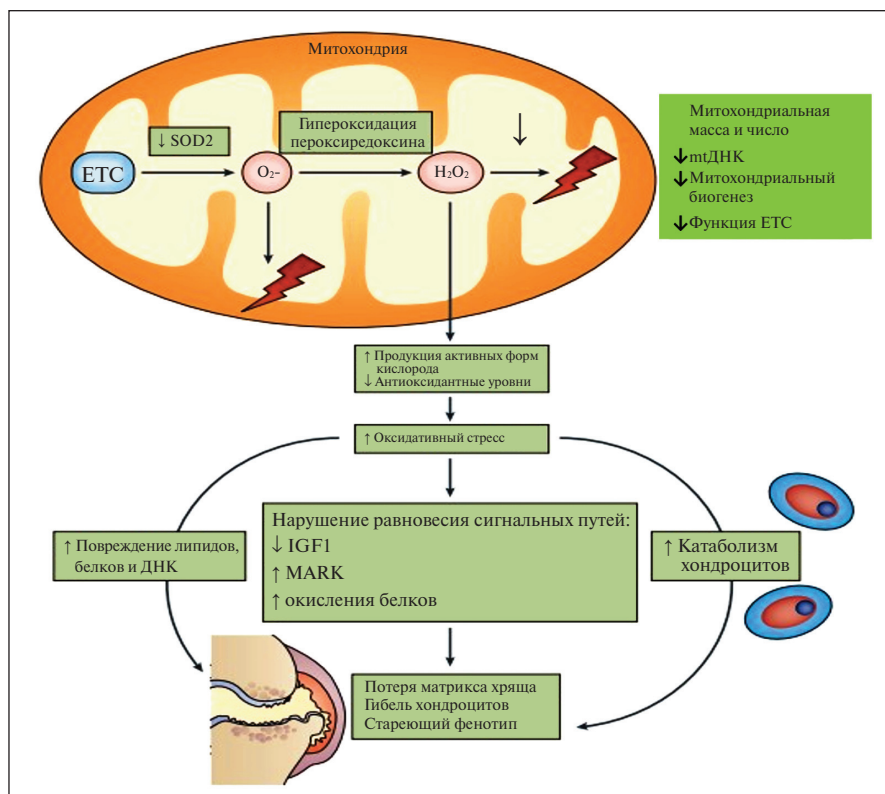


Рис. 1. Митохондриальная дисфункция, окислительный стресс и изменения сигнализации в клетках при ОА. ETC — электронная транспортная цепь; SOD2 — митохондриальная супероксиддисмутаза 2; mtDNA — митохондриальная ДНК; IGF1 — рецептор инсулиноподобного фактора роста 1; MARK — митоген-активируемая протеинкиназа

Fig. 1. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress and signaling changes in cells in OA. ETC — electronic transport chain; SOD2 — mitochondrial superoxide dismutase 2; mtDNA — mitochondrial DNA; IGF1 — insulin-like growth factor 1 receptor; MARK — mitogen-activated protein kinase

действия связывают прежде всего с ингибированием активации сигнальных путей ядерного фактора NF- κ B и Wnt/b-catenin [13]. Как известно, при ОА любой локализации, включая позвоночник, происходит активация именно этих сигнальных путей. АФ ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 6 и ИЛ8, а также блокирует клеточные рецепторы основного цитокина воспаления — ИЛ1 β . АФ обладает и антикатаболическим эффектом. Он подавляет активность металлопротеиназ, расщепляющих основные компоненты матрикса хряща (протеогликаны и коллаген), замедляя деградацию хряща. Имеющийся в составе АФ хондроитина сульфат может снижать продукцию сосудистого эндотелиального фактора роста, замедляя неоваскуляризацию в хряще сустава. Известно, что при ОА развивается митохондриальная дисфункция, которая характеризуется снижением целостности митохондрий и нарушением функции электрон-транспортной цепи. Эти нарушения сопровождаются увеличением образования активных форм кислорода, что способствует возникновению окислительного стресса, вызывающего повреждение белков, липидов, ДНК и усиливающего катаболизм хондроцитов (рис. 1) [14].

АФ оказывает антиоксидантное действие, повышая активность каталазы и снижая выработку внутриклеточного

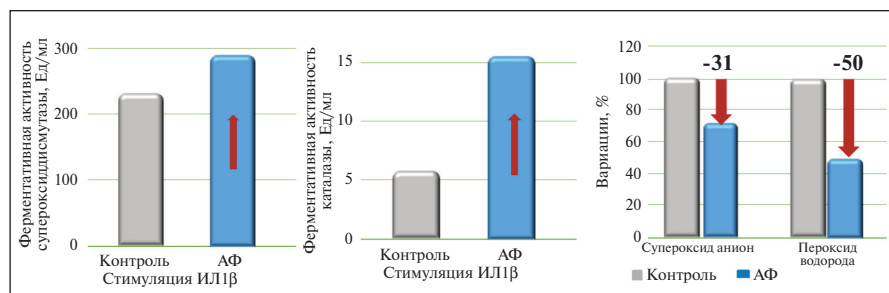


Рис. 2. Антиоксидантный эффект АФ
Fig. 2. Antioxidant effect of AF

супероксид аниона и пероксида водорода, что приводит к уменьшению апоптоза хондроцитов (рис. 2) [15].

АФ применяется в России около 30 лет, за это время получены весомые доказательства его эффективности и безопасности при лечении ОА разной локализации, в том числе позвоночника. Представленный в 2020 г. большой обзор 37 клинических исследований АФ, в которые было включено 3676 больных ОА [16], еще раз продемонстрировал позитивное влияние препарата на боль, которая после первого курса лечения уменьшалась на 40–60% по сравнению с исходным уровнем. Безусловный интерес представляет исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия АФ при ОА коленных суставов, проведенное в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» [17]. В многоцентровом двухлетнем двойном слепом РКИ участвовали 90 пациентов, которые были распределены в две группы: одна из них (n=45) получала внутримышечные инъекции АФ по 1 мл курсами по 20 дней с 6-месячными интервалами (всего 4 курса), а вторая (n=45) — плацебо (инъекции 0,9% раствора NaCl) по той же схеме. Все больные соответствовали критериям ОА ACR (American College of Rheumatology), подписали информированное согласие на участие в исследовании, имели ОА II–III стадии по Kellgren–Lawrence и выраженную боль при движении ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Ответ по критерию OMERACT-OARSI (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials – Osteoarthritis Research Society International) был получен у 73% пациентов группы АФ и только у 40% больных группы плацебо ($p=0,001$). Значимое различие между группами отчетливо демонстрирует наличие у препарата симптом-модифицирующего действия. Анальгетический эффект АФ подтверждается снижением суточной потребности в НПВП: полностью отменили НПВП 21% больных, а снизили суточную дозу еще 79%, тогда как в группе плацебо снижение суточной дозы НПВП отмечено только у 23% больных. В конце исследования анонимный анализ рентгенограмм показал, что сужение суставной щели, появление или увеличение размеров остеофитов у больных, получавших АФ, наблюдались значимо реже, чем в группе плацебо (относительный риск 1,5; 95% доверительный интервал 1,17–1,99; $p<0,003$) [18]. Таким образом, длительное многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование АФ доказало позитивное действие этого препарата и на симптомы, и на структурные изменения при ОА.

Как было сказано выше, результаты, полученные в РКИ желательно подтвердить и уточнить в НИ. С ноября 2021 г.

по декабрь 2022 г. было проведено НИ ИСКРА («Исследование: назначение лекарственного препарата АФ», раствор для инъекций, при ОА в условиях реальной клинической практики). Целью данной работы была оценка эффективности терапии препаратом АФ у пациентов с ОА коленных, и/или тазобедренных суставов, и/или болью в нижней части спины (БНЧС) при наличии или отсутствии коморбидных заболеваний.

Материал и методы. Многоцентровое проспективное когортное НИ проводилось в 163 клинических центрах 58 городов Российской Федерации, практически во всех федеральных округах, за исключением Дальневосточного, Центрального, Северо-Западного, Южного, Северо-Кавказского, Приволжского, Уральского и Сибирского. Для участия в исследовании были приглашены пациенты с ОА или БНЧС, которые получали АФ по назначению врача в рамках планового лечения или самостоятельно приобретали его в аптеке.

Критерии включения: подписанное информированное согласие; диагноз ОА, соответствующий критериям ACR; наличие данных рентгенологического исследования, позволяющих оценить стадию болезни по Kellgren–Lawrence; при-верженность процедурам протокола и готовность выполнять рекомендации врача-исследователя.

Критерии исключения: повышенная чувствительность/аллергические реакции на компоненты препарата; одновременное участие в клинических испытаниях других лекарственных средств; неудовлетворительное общее состояние или другие причины, по которым пациенту трудно совершать регулярные визиты в исследовательский центр; другие тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни больного или ухудшают прогноз основного заболевания, а также делают невозможным участие пациента в клиническом исследовании).

Критерии преждевременного исключения: пациент может по собственному желанию прекратить участие в исследовании на любом этапе его проведения; врач-исследователь может досрочно исключить пациента из исследования в случае: плохой переносимости исследуемого препарата, появления в ходе исследования любых заболеваний или состояний, которые ухудшают прогноз, а также делают невозможным дальнейшее участие больного в исследовании.

Эффективность АФ оценивалась по основным параметрам, принятым для ОА:

1. Боль по ВАШ (0–100 мм).
2. Удовлетворенность терапией.
3. Оценка состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по ВАШ.
4. Оценка эффекта терапии врачом: получен ли эффект от назначенной терапии (да/нет), день начала эффекта, (на какой день после начала лечения появился эффект).
5. Соблюдение режима терапии (комплаентность, 0–100%).
6. Потребность в НПВП: прием НПВП (да/нет) и их доза (уменьшилась/увеличилась).
7. Оценка качества жизни по опроснику EQ-5D.

Первичная оценка проводилась перед назначением терапии (визит 1, В1), финальная — в течение 10 дней после окончания терапии (визит 2, В2).

Исследование охватывало 22 670 пациентов, после валидации данных в него включено 22 525 больных ОА, среди которых было 61,3% женщин и 38,7% мужчин (табл. 1). Медиана возраста составила 59 [49; 67] лет, индекса массы тела (ИМТ) — 27,1 [24,5; 30,1] кг/м², длительности заболевания — 48 [12; 84] мес. Пациенты имели ОА как одной, так и нескольких локализаций. ОА коленных суставов диагностирован в 48,4% случаев, тазобедренных — в 30,4%, суставов кистей — в 12,6%, других локализаций — в 23,2%. Генерализованную форму ОА имели 37,4% больных. При рентгенологическом исследовании I стадия ОА выявлена у 17,1% пациентов, II — у 56,1 %, III — у 25,4%, IV — у 1,4%. БНЧС определялась у 56,1% больных. Больше половины больных (60,8%) принимали НПВП.

Спектр сопутствующих заболеваний был довольно разнообразным. Наиболее часто (85,6%) отмечалась артериальная гипертензия, примерно с одинаковой частотой встречались ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2-го типа (26,4 и 25,5% соответственно), хроническая сердечная недостаточность выявлена у 11,9% больных, а метаболический синдром — у 19,1%.

Статистический анализ. Для статистической обработки данных применяли программное обеспечение SPSS 13. Проведены анализ на нормальность распределения переменных с помощью тестов Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и частотный анализ. Непрерывные данные представлены как число наблюдений, среднее значение со стандартным отклонением (СО), медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]), диапазон значений; дискретные величины — как абсолютные и относительные частоты. Применялись непараметрические (тест Вилкоксона, χ^2) критерии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Для предварительного анализа эффективности терапии АФ были использованы три параметра: боль, удовлетворенность терапией и ОСЗП по ВАШ. Первым параметром эффективности терапии АФ была динамика боли при движении по ВАШ. Как показал анализ, значимое ее снижение наблюдалось уже после одного курса введения препарата (табл. 2): положительная динамика выявлена в 98% случаев. Важно отметить довольно быстрое улучшение — медиана времени до появления значимого клинического эффекта составила 8 [5; 10] дней. ОСЗП и оценка удовлетворенности терапией тоже показали значимые результаты, свидетельствующие об эффективности АФ (см. табл. 2).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ОА (n=22 525)
Table 1. Clinical characteristics of patients with OA (n=22 525)

Показатель	Значение
Женщины/мужчины, %	61,3/38,7
Возраст, годы:	
М	57,7
Ме [25-й; 75-й перцентили]	59 [49; 67]
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,1 [24,5; 30,1]
Длительность ОА, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	48 [12; 84]
Диагноз, % (n=21 949):	
ОА коленного сустава	48,4
ОА тазобедренного сустава	30,4
ОА суставов кистей	12,6
ОА других локализаций (локтевых/плечевых суставов)	8,6/14,6
БНЧС, %	56,1
Рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence, %:	
I	7,1
II	56,1
III	25,4
IV	1,4
Прием НПВП, %	60,8
Обострение заболевания, %	68,1

Таблица 2. Оценка эффективности терапии, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. Assessment of the effectiveness of therapy, mm, Ме [25th; 75th percentile]

Показатель	В1	В2
Боль по ВАШ	60 [40; 70]	20 [10; 30]
ОСЗП	50 [38; 70]	80 [65; 90]
Оценка удовлетворенности своим состоянием	40 [23; 60]	80 [70; 96]

Примечание. $p < 0,001$ для всех случаев.

Подтверждением этого результата служат данные о снижении суточной потребности в НПВП (рис. 3). В подавляющем большинстве случаев (94,5%) на фоне терапии АФ отмечалось снижение суточной потребности в НПВП, лишь у небольшой части пациентов (5,4%) она осталась прежней.

Отдельно было проанализировано влияние АФ на боль, ОСЗП и удовлетворенность лечением при ОА суставов кистей (рис. 4). ОА суставов кистей был диагностирован у 674 пациентов, их средний возраст составил $54,5 \pm 12,4$ года, ИМТ — $26,9 \pm 4,3$ кг/м². Уже после одного курса введения препарата было отмечено значимое снижение боли, как и улучшение ОСЗП и удовлетворенности терапией.

Аналогичным образом оценивалась эффективность АФ при ОА тазобедренных суставов (рис. 5). ОА тазобедренных суставов имели 864 пациента, их средний возраст составлял $58,8 \pm 11,6$ года, а ИМТ — $27,3 \pm 5,1$ кг/м². При этой локализации ОА также была продемонстрирована позитивная динамика по указанным выше трем параметрам.

Обсуждение. ОА — одна из наиболее частых причин инвалидизации и хронической боли во всем мире, что определяет огромные медицинские и социальные затраты. Основным симптомом ОА, безусловно, является боль, которая ограничивает подвижность, ежедневную активность пациентов, ухудшает качество жизни и ведет к психосоциальным послед-

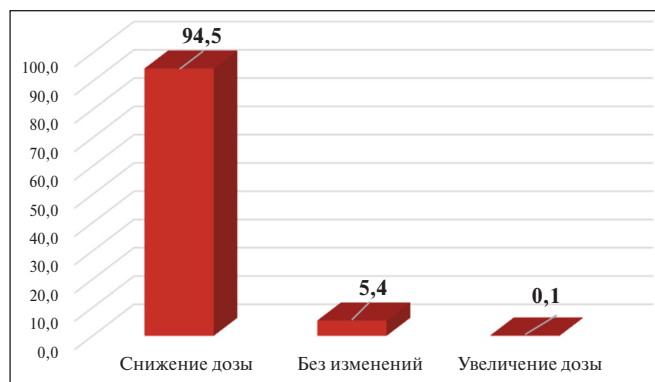


Рис. 3. Потребность в НПВП, %
Fig. 3. Need for NSAIDs, %

ствиям. Медикаментозное лечение ОА направлено прежде всего на уменьшение боли, поддержание качества жизни и сохранение функциональной независимости.

SYSADOA, включая парентеральные препараты, признаны эффективными и безопасными. И хотя их действие развивается медленно, они обладают так называемым эффектом последствия, который сохраняется после окончания курса лечения еще в течение 3–4 мес. Эти препараты обеспечивают симптоматическое улучшение и потенциально могут замедлять прогрессирование ОА, воздействуя на несколько путей патогенеза заболевания, т. е. обладают плеiotропными эффектами, что чрезвычайно важно в условиях multimorbidity, которая наблюдается при ОА. В нашей стране существует определенный интерес не только к пероральным, но и к парентеральным SYSADOA. Проведено много исследований, подтверждающих их эффективность,

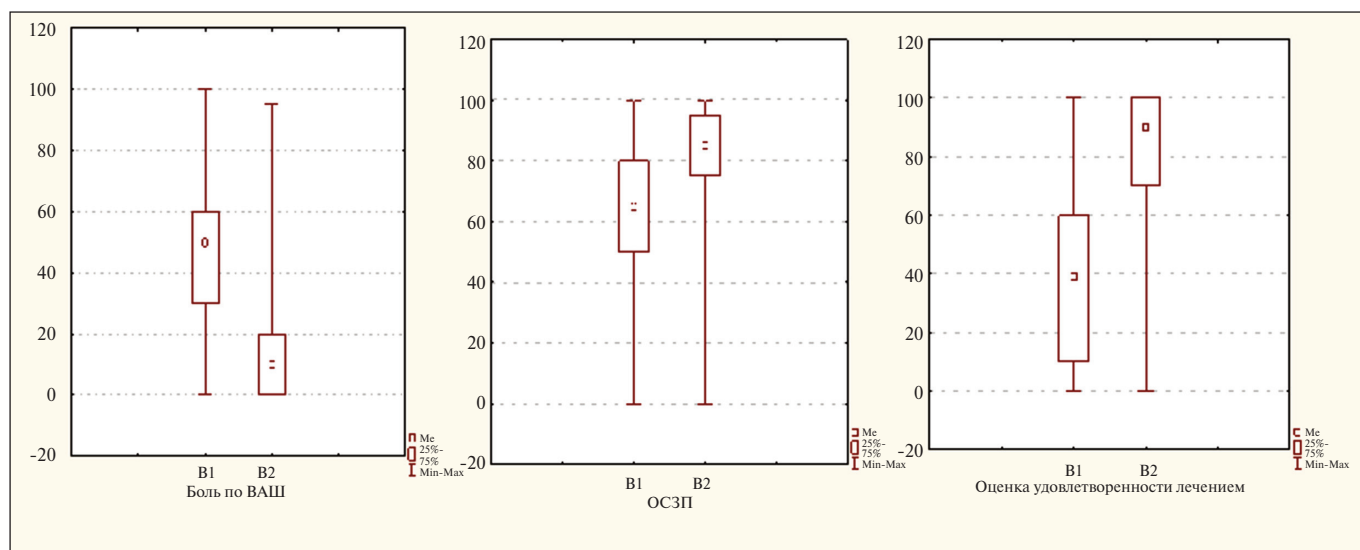


Рис. 4. Оценка эффективности АФ при ОА суставов кистей
Fig. 4. Evaluation of the effectiveness of AF in OA of the hand joints

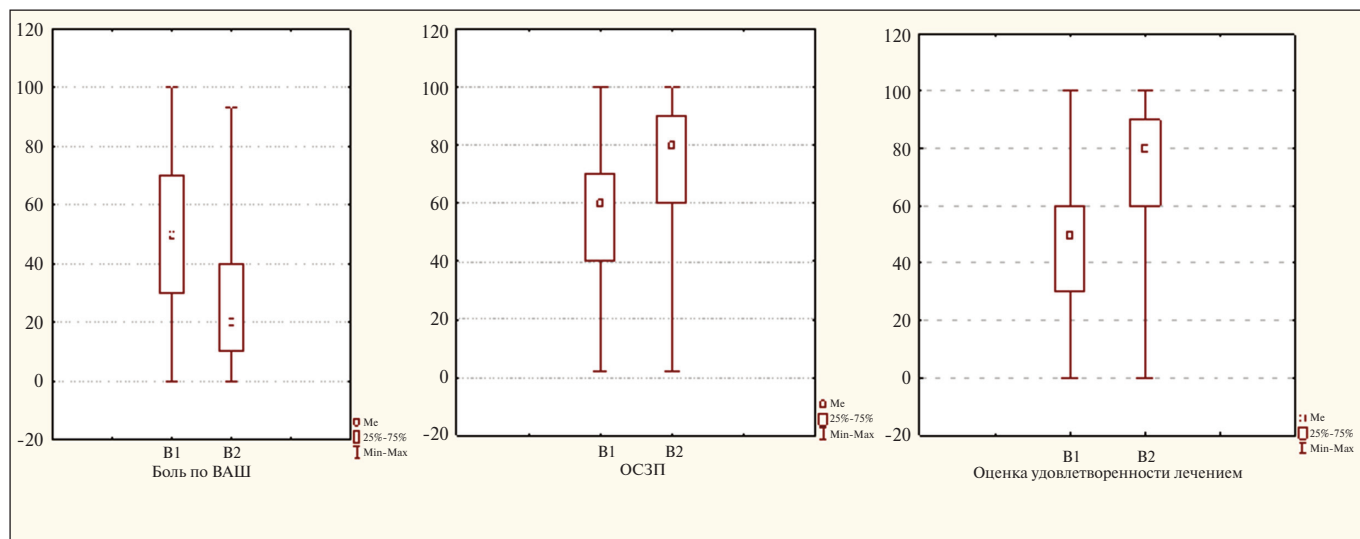


Рис. 5. Оценка эффективности препарата АФ при ОА тазобедренных суставов
Fig. 5. Evaluation of the effectiveness of AF in hip OA

результаты этих работ, в частности посвященных АФ, представлены в крупных обзорах [16]. Обращает на себя внимание хорошая доказательная база парентеральных средств, основанная в том числе на данных двойных слепых РКИ. Все увеличивающееся число больных ОА диктует необходимость расширения доказательной базы парентеральных средств, что требует изучения их эффективности на больших когортах пациентов разного возраста, с разной длительностью болезни, разным спектром сопутствующей патологии и т. д. В этом помогают НИ, в которых подтверждаются данные, полученные в РКИ, но которые могут дать ответы на более широкий круг вопросов.

Целью данного проспективного многоцентрового когортного НИ была оценка эффективности терапии АФ у пациентов с ОА коленных, и/или тазобедренных суставов, и/или БНЧС при наличии или отсутствии коморбидных заболеваний. В настоящей статье представлен только первый этап анализа НИ, который показал, что в реальных условиях у пациентов с ОА в целом, а также при ОА суставов кистей и тазобедренных суставов отмечалась значимая положительная динамика боли, ОСЗП и удовлетворенности терапией. Обращает на себя внимание быстрое развитие анальгетического эффекта. Говоря о SYSADOA, мы всегда под-

черкиваем, что при их использовании анальгетическое действие проявляется медленно, что требует одновременного назначения НПВП, которые нередко вызывают НЯ. Более быстрое клиническое улучшение, которое наблюдается при парентеральном введении таких средств, в частности АФ, позволяет использовать их в качестве первой линии терапии с возможным переходом в дальнейшем на прием пероральных препаратов. Снижение суточной потребности в НПВП, зарегистрированное в настоящем исследовании уже после одного курса введения АФ, может быть отчасти связано и с противовоспалительным действием препарата, который, судя по данным экспериментальных исследований, способен влиять на разные точки патогенеза ОА, включая провоспалительные цитокины, оксидативный стресс, неоангиогенез и др. Безусловно, все эти данные требуют дальнейшего подтверждения, особенно в условиях гетерогенности самого ОА и мультиморбидности. Полное обобщение всех полученных результатов будет представлено в следующей статье.

Заключение. Первые результаты проведенного НИ подтверждают симптоматический эффект АФ: снижение боли, суточной потребности в НПВП, улучшение ОСЗП и высокую удовлетворенность терапией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hunter DJ, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission. *Lancet*. 2020 Nov 28;396(10264):1711-2. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32230-3. Epub 2020 Nov 4.
- Ackerman IN, Kemp JL, Crossley KM, et al. Hip and knee osteoarthritis affects younger people, too. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2017 Feb;47(2):67-79. doi: 10.2519/jospt.2017.7286.
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204-22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9. doi: https://ourworldindata.org/burden-of-disease
- Safiri S, Kolahi AA, Smith E, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):819-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216515. Epub 2020 May 12.
- Cleveland RJ, Alvarez C, Schwartz TA, et al. The impact of painful knee osteoarthritis on mortality: a community-based cohort study with over 24 years of follow-up. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Apr 1;27(4):593e602. doi.org/10.1016/j.joca.2018.12.008.
- Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, et al. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun;64(6):1697e707. doi: 10.1002/art.34453.
- BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791>.
- <https://www.medtrn.ru/rus/trials/clinicaltrials.htm>
- Wang D, Bakhai A. Clinical trials. A practical guide to design, analysis and reporting. London; 2006. 480 p.
- 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.
- Yang W, Sun C, He SQ, et al. The Efficacy and Safety of Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs for Knee and Hip Osteoarthritis — a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2021 Jul;36(7):2085-93. doi: 10.1007/s11606-021-06755-z. Epub 2021 Apr 12.
- Chen C, Guo-Feng B, Guanhua X, et al. Altered Wnt and NF-κB Signaling in Facet Joint Osteoarthritis: Insights from RNA Deep Sequencing. *Tohoku J Exp Med*. 2018 May;245(1):69-77. doi: 10.1620/tjem.245.69.
- Loeser RF, Collins JA, Diekmann BO. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jul;12(7):412-20. doi: 10.1038/nrrheum.2016.65. Epub 2016 May 19.
- Олару Л, Димитриу Б, Мануэла Эне Д и др. *In vitro* влияние препарата Алфлутоп на механизмы развития остеоартрита. Вестник Академии румынских ученых. 2017;(6):1:82-99.
- [Olariu L, Dimitriu B, Manuela Ene D, et al. *In vitro* effect of Alflutop on the mechanisms of osteoarthritis development. *Vestnik Akademii rumynskikh uchenykh*. 2017;(6):1:82-99. (In Russ.)].
- 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.
- 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 — оценка симптом-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2013; 51(5):532-8.
- [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. Multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial of the symptom- and structure-modifying effect of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Communication 1. Evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2013;51(5):532-8. (In Russ.)].

18. 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.
[Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-

controlled study of the symptom- and structure-modifying effect of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Report 2: The assessment of the structure-modifying effect of the drug. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2014;52(2):174-7. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.01.2023/7.03.2023/10.03.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках государственного задания по теме №1021051403074-2.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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 investigation has been conducted as a part of government task within scientific topic №1021051403074-2.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. 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.

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

Кашеварова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>