

Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутон в России: применение у пациентов с остеоартритом коленных суставов (сообщение 4)

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

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

Цель исследования — оценка эффективности терапии препаратом Алфлутон у пациентов с остеоартритом (ОА) коленных суставов (КС) при наличии или отсутствии коморбидных заболеваний.

Материал и методы. В крупномасштабное многоцентровое проспективное открытое наблюдательное неинтервенционное исследование ИСКРА (Исследование: назначение лекарственного препарата Алфлутон, раствор для инъекций, при ОА в условиях реальной клинической практики) было включено 22 525 пациентов, 10 616 из которых имели ОА КС. Возраст больных ОА КС составил в среднем $60,1 \pm 11,7$ года, индекс массы тела (ИМТ) — $28 \pm 4,6$ кг/м², медиана длительности заболевания — 60 [24; 120] мес. У всех пациентов отмечалась значимая сопутствующая патология: в 90% случаев — артериальная гипертензия и у каждого 3-го — ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и ожирение. Алфлутон назначался по 1 мл внутримышечно (в/м) ежедневно, №20 или по 2 мл в/м через день, №10. Длительность исследования — от 20 до 31 дня.

Эффективность лечения оценивали по динамике интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), общей оценки состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по ВАШ и качества жизни по EQ-5D, а также потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП).

Результаты и обсуждение. На фоне одного курса лечения медиана интенсивности боли снизилась с 60 [40; 70] до 20 [10; 40] мм, улучшились качество жизни — медиана EQ-5D увеличилась с 0,59 [0,36; 0,69] до 0,85 [0,73; 1] и ОСЗП — с 50 [37; 70] до 80 [60; 90] мм, уменьшилась потребность в НПВП. Женский пол, пожилой возраст, высокий ИМТ, интенсивная боль, III и IV рентгенологические стадии, худшее качество жизни, наличие сопутствующих заболеваний и более низкая комплаентность ассоциировались с менее значимым ответом на терапию.

Заключение. Результаты применения Алфлутона при ОА КС свидетельствуют о целесообразности его широкого использования в реальной клинической практике. Возможно, включение в стратегию лечения ОА дополнительных целей терапии, выявление и коррекция факторов, ассоциирующихся с менее выраженным анальгетическим действием препарата, позволят повысить эффективность лечения.

Ключевые слова: остеоартрит коленных суставов; лечение; мультиморбидность; Алфлутон.

Контакты: Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

Для ссылки: Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Ли́ла АМ. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутон в России: применение у пациентов с остеоартритом коленных суставов (сообщение 4). Современная ревматология. 2024;18(4):80–88. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-80-88

Long-term multicenter observational study of the drug Alflutop in Russia: use in patients with knee osteoarthritis (report 4)

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

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

Objective: to investigate the efficacy of Alflutop therapy in patients with knee osteoarthritis (OA) with or without concomitant diseases.

Material and methods. The large-scale, multicenter prospective, open-label, observational, non-interventional ISKRA study (Study: Prescribing the drug Alflutop, solution for injection, for OA in real world clinical practice) included 22,525 patients, 10,616 of whom had knee OA. The mean age of patients with knee OA was 60.1 ± 11.7 years, body mass index (BMI) was 28 ± 4.6 kg/m², and median disease duration was 60 [24; 120] months. All patients had significant comorbidities: arterial hypertension in 90% of cases, and ischemic heart disease, diabetes mellitus and obesity in one in three cases. Alflutop was administered daily 1 ml intramuscularly (IM), No. 20, or every second day 2 ml IM, No. 10. The efficacy of the treatment was assessed by the dynamics of pain intensity using a visual analogue scale (VAS), patient's general health assessment (PHA) using

VAS and quality of life using EQ-5D, and the need for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Results and discussion. After one course of treatment, median pain intensity decreased from 60 [40; 70] to 20 [10; 40] mm, quality of life improved – median EQ-5D increased from 0.59 [0.36; 0.69] to 0.85 [0.73; 1] and PHA from 50 [37; 70] to 80 [60; 90] mm, and the need for NSAIDs decreased. Female gender, older age, high BMI, severe pain, radiological stages III and IV, poorer quality of life, presence of concomitant diseases and lower adherence to treatment were associated with a less significant response to therapy.

Conclusion. The results of the use of Alflutop in knee OA suggest that widespread use in real-life clinical practice is possible. The inclusion of additional therapeutic targets in the OA treatment strategy, as well as the identification and correction of factors associated with a less pronounced analgesic effect of the drug, will potentially improve treatment efficacy.

Keywords: knee osteoarthritis; treatment; multimorbidity; Alflutop.

Contact: Elena Aleksandrovna Taskina; braell@mail.ru

For reference: Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG, Lila AM. Long-term multicenter observational study of the drug Alflutop in Russia: use in patients with knee osteoarthritis (report 4). *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(4): 80–88.

DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-80-88

Среди хронических неинфекционных заболеваний особое место занимает остеоартрит (ОА), являющийся глобальной медико-социальной и эпидемиологической угрозой как для здоровья больного, так и для общества в целом. По оценкам исследования глобального бремени болезней за 2020 г., ОА страдают 595 млн человек, и за последние три десятилетия численность пациентов с этим заболеванием увеличилась на 132,2%. Еще более тревожным является наличие множества случаев недиагностированного ОА. Не зря ОА сравнивают с айсбергом: над водой видна лишь небольшая его часть – это больные с установленным диагнозом. По неутихшим прогнозам, к 2050 г. ОА будет зарегистрирован почти у 1 млрд человек [1].

Существенный прогресс в понимании патогенетических механизмов ОА привел к разработке стратегий выявления его на ранних стадиях, а также междисциплинарного и мультимодального лечения [2]. Длительное время терапия при ОА была направлена исключительно на уменьшение боли, улучшение качества жизни и функционального состояния суставов, предотвращение/ограничение прогрессирования заболевания. В последние годы подходы к лечению ОА существенно расширились: большое внимание уделяется коррекции воспалительных, биомеханических и метаболических изменений, устранению социальной изоляции, депрессии и тревоги. Сегодня для эффективного контроля боли при ОА необходимо учитывать не только ее вид (ноцицептивная, невропатическая и/или ноципластическая), но и психоло-

гические (настроение, депрессия, катастрофизация, негативные поведенческие реакции и др.) и демографические (возраст, пол и др.) особенности пациента, факторы окружающей среды и социальные условия, образ жизни, физическое благополучие, биологические и медицинские аспекты, убеждения и ценности больного (рис. 1). Признавая важность комплексного, пациент-ориентированного подхода в лечении ОА, врачи могут разрабатывать более персонализированные и эффективные планы лечения, учитывающие индивидуальные потребности пациента. При этом принципиальную позицию в терапии ОА занимают болезнь-модифицирующие препараты при ОА (Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs, DMOADs). Ранее медикаменты, входящие в эту группу, называли симптоматическими средствами замедленного действия (SYSADOA), или «хондропротекторами». В настоящее время их относят к средствам базисной терапии данного заболевания, и в соответствии с международными и национальными алгоритмами лечения ОА они должны назначаться сразу после установления диагноза.

В двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях и рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) доказано симптоматическое, противовоспалительное и структурно-модифицирующее действие биоактивного концентрата мелких морских рыб (БКММР, Алфлутоп) при ОА различных локализаций [3–16]. Однако для повышения валидности этих результатов необходимо изучение эффектив-

ности и безопасности БКММР в реальной клинической практике, что позволяет получить более репрезентативную информацию об условиях проведения исследования и популяциях пациентов, чем та, которая содержится в публикациях о стандартных РКИ. В частности, в РКИ при ОА часто не оценивается эффективность препарата в когорте пациентов молодого или, напротив, пожилого возраста, при различных рентгенологических стадиях, сопутствующих заболеваниях и т. д. Помимо этого, комплаентность в РКИ может быть выше, чем в условиях повседневной клинической практики. Поэтому данные, полученные в реальной клинической практике, представляют собой другой тип информации.

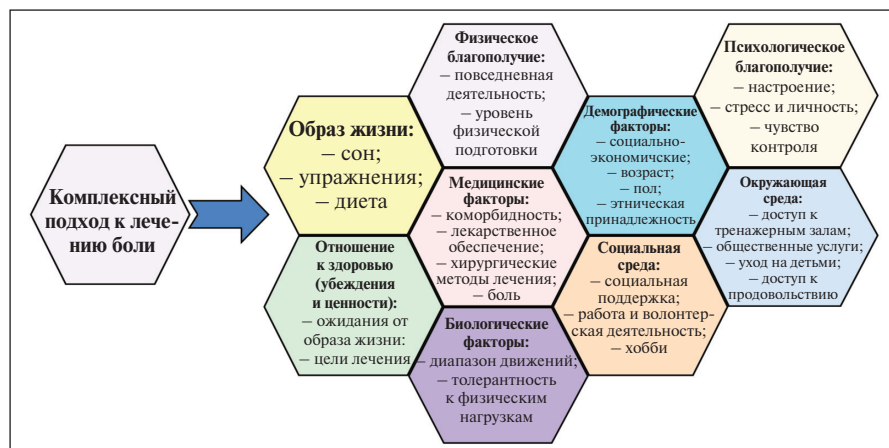


Рис. 1. Биопсихосоциальная модель в терапии боли при ОА (адаптировано из [2])

Fig. 1. Biopsychosocial model in the treatment of pain in OA (adapted from [2])

С ноября 2021 г. по декабрь 2022 г. было проведено крупномасштабное многоцентровое проспективное открытое наблюдательное неинтервенционное исследование ИСКРА (Исследование: назначение лекарственного препарата Алфлутоп, раствор для инъекций, при ОА в условиях реальной клинической практики), в котором участвовало 163 клинических центра, расположенных в 58 городах (практически во всех федеральных округах Российской Федерации). Основной задачей этой работы было изучение эффективности терапии препаратом Алфлутоп у пациентов с ОА различной локализации и/или болью в нижней части спины (БНЧС) при наличии или отсутствии коморбидных заболеваний.

Цель настоящего исследования — оценка эффективности препарата Алфлутоп у пациентов с ОА коленных суставов (КС) при наличии или отсутствии коморбидных заболеваний.

Материал и методы. Дизайн и цели исследования подробно рассмотрены в наших трех предыдущих публикациях [17–19]. В сообщении 1 были представлены данные об эффективности терапии этим препаратом в общей популяции пациентов с ОА. В сообщении 2 сделан акцент на эффективность лечения при ОА суставов кистей, тазобедренных суставов и генерализованной форме заболевания, в сообщении 3 препарат оценивался при неспецифической БНЧС. В настоящей статье проанализирована терапия БКММР у 10 616 больных с ОА КС (из 22 525 включенных в исследование ИСКРА пациентов).

Критерии включения: мужчины и женщины с достоверным диагнозом ОА КС, и/или тазобедренных суставов, и/или суставов кистей, соответствующим критериям ACR (American College of Rheumatology), и/или БНЧС. ОА любой рентгенологической стадии по Kellgren—Lawrence; пациенты, соблюдающие указания врача и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

У больных учитывались следующие сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС: стенокардия напряжения, функциональный класс, ФК I–II); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) Ia–Ib стадии (I–II ФК по NYHA); сахарный диабет (СД) 2-го типа, компенсированный углеводный обмен; метаболический синдром (МС), диагностированный согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов 2009 г. [20].

Критерии не включения: повышенная чувствительность/аллергические реакции к компонентам препарата; одновременное участие в клинических испытаниях других лекарственных средств; неудовлетворительное общее состояние или другие причины, по которым пациенту будет трудно совершать визиты в исследовательский центр; отсутствие письменного согласия на участие в исследовании; тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые болезни или состояния, угрожающие жизни больного или ухудшающие прогноз основного заболевания, а также делающие невозможным проведение клинического исследования).

Среди включенных в анализ 10 616 пациентов почти 64% составляли женщины, большинство имели II и III рентгенологические стадии ОА по Kellgren—Lawrence, более половины были вынуждены принимать различные нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП (табл. 1). У всех больных отмечалась значимая сопутствующая патология: 1 коморбидное заболевание выявлено у 34,9%, 2 — у 31,1%,

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ОА КС (n=10 616)

Table 1. Clinical characteristics of patients with knee OA (n=10,616)

Показатель	Значение
Женщины/мужчины, %	63,8/36,2
Возраст, годы, М±SD	60,1±11,7
ИМТ, кг/м ² , М±SD	28±4,6
Длительность ОА, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [24; 120]
Рентгенологическая стадия по Kellgren—Lawrence, %:	
I	10,8
II	58,6
III	29,2
IV	1,4
Боль по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [40; 70]
Прием НПВП, %	64,5
АГ, %	87,3
ИБС, %	28,3
ХСН, %	12,4
Ожирение, %	28,7
МС, %	21,5
СД 2-го типа, %	27,2

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

3 — у 17,9%, ≥4 — у 16,1% пациентов. Наиболее часто встречалась АГ (почти в 90% случаев), каждый 3-й пациент страдал ИБС, СД и ожирением.

Длительность исследования варьировалась от 20 до 31 дня, за это время пациенты дважды посещали врача: визит (В) 1 — начало терапии, В2 — в течение 10 дней после завершения первого курса лечения. Алфлутоп назначался по 1 мл внутримышечно (в/м) ежедневно, №20 или по 2 мл в/м через день, №10.

Эффективность лечения определяли по стандартным критериям оценки терапии ОА:

- 1) динамика интенсивности боли в анализируемом КС при движении по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–100 мм, где 0 — отсутствие боли, 100 — невыносимая боль);
- 2) время наступления клинического эффекта (уменьшение боли, по мнению пациента);
- 3) оценка качества жизни по опроснику EQ-5D (EuroQol-5D);
- 4) динамика общей оценки состояния здоровья (ОСЗП) по ВАШ (0–100 мм, где 0 — наихудшее состояние, 100 — наилучшее);
- 5) оценка потребности в НПВП;
- 6) оценка приверженности терапии (0–100%);
- 7) удовлетворенность пациента терапией по ВАШ (0–100 мм, где 0 — отсутствие эффекта или ухудшение, 100 — превосходный результат).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Для анализа на нормальность распределения переменных

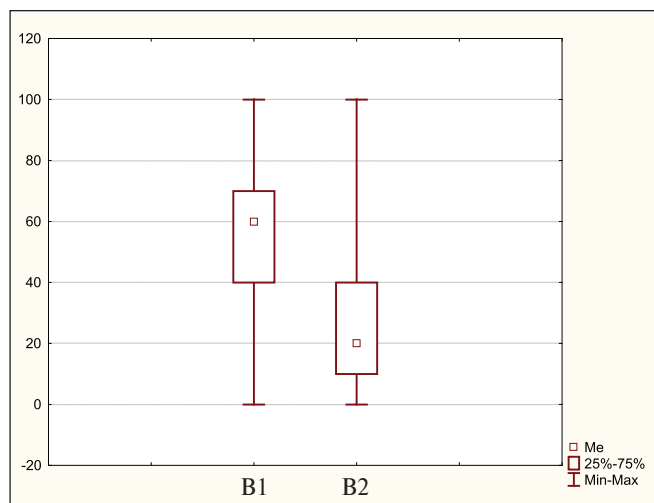


Рис. 2. Динамика интенсивности боли по ВАШ, мм
Fig. 2. Dynamics of pain intensity according to VAS, mm

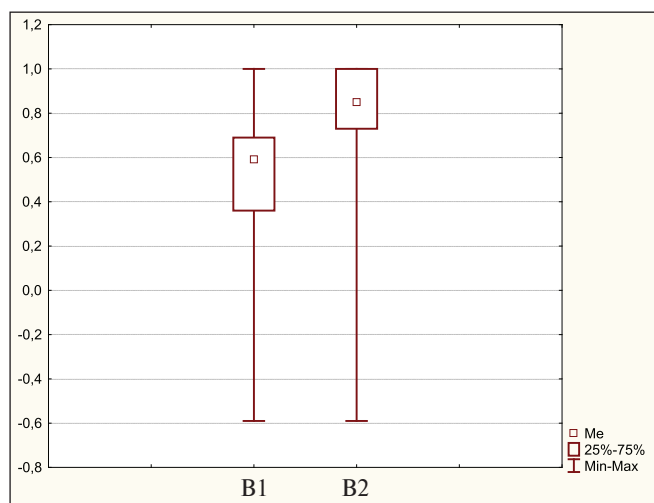


Рис. 3. Динамика индекса EQ-5D
Fig. 3. Dynamics of EQ-5D index

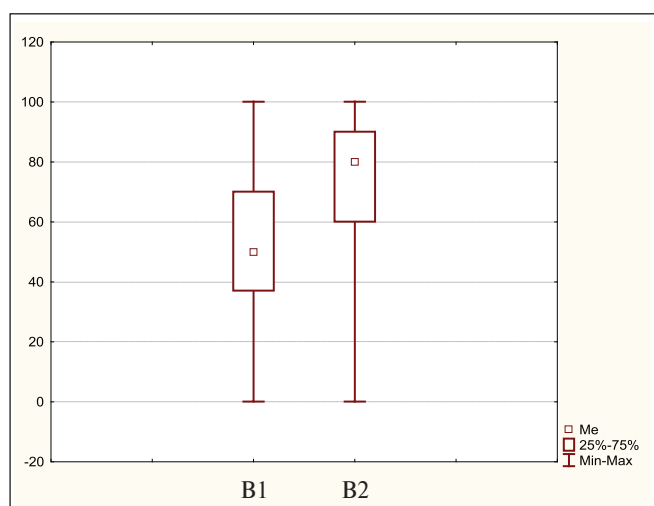


Рис. 4. Динамика ОСЗП, по ВАШ, мм
Fig. 4. Dynamics of PHA, according to VAS, mm

использовали тесты Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и частотный анализ. Применяли методы описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]), а также параметрические (t-тест Стьюдента) и непараметрические (U-критерий Манна–Уитни, χ^2) критерии. Дополнительно рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Подавляющее большинство пациентов закончили полный курс лечения препаратом: приверженность лечению составила в среднем $95,9 \pm 13\%$, при этом в 92,1% случаев она была выше 80%.

Результаты исследования основных параметров эффективности лечения продемонстрировали значительную положительную динамику. На фоне одного курса терапии отмечалась значимое снижение интенсивности боли (ее медиана на момент B1 составила 60 [40; 70], а к B2 – 20 [10; 40] мм; $p < 0,0001$; рис. 2), улучшение качества жизни по EQ-5D (медиана этого индекса увеличилась с 0,59 [0,36; 0,69] на момент B1 до 0,85 [0,73; 1] к B2; $p < 0,0001$; рис. 3) и повышение медианы ОСЗП (с 50 [37; 70] мм на момент B1 до 80 [60; 90] мм к B2; $p < 0,0001$; рис. 4). Соответственно, медиана снижения боли (по ВАШ) составила 60% и улучшения ОСЗП (по ВАШ) – 33,3%.

Хороший ответ на терапию (уменьшение боли на $\geq 50\%$) выявлен у 66,2% пациентов, уменьшение боли по ВАШ до < 40 мм – у 85%. Полученные результаты подтверждают значимое симптоматическое действие препарата: медиана времени от начала лечения до появления анальгетического эффекта составила 9 [5; 10] дней. Медиана оценки удовлетворенности лечением – 80 [70; 95] мм, позитивный эффект терапии, по мнению пациента, зафиксирован в 97,9% случаев. Выраженное улучшение, которое отмечалось у большинства больных, привело к снижению потребности в НПВП: в начале наблюдения их использовали 64,5% пациентов, в конце – 63% (ОШ 1,02; 95% ДИ 1,00–1,05; $p = 0,04$).

Дополнительно мы провели сравнительный анализ двух групп больных: 1-я группа характеризовалась хорошим эффектом терапии (уменьшение боли на $\geq 50\%$; $n = 6755$), 2-я – менее значимым ответом на лечение ($n = 3437$). Пациенты 2-й группы (табл. 2) были старше, дольше страдали ОА, имели больший ИМТ, исходно у них чаще регистрировались более высокая интенсивность боли в КС (≥ 70 мм по ВАШ; ОШ 1,15; 95% ДИ 1,06–1,26; $p = 0,001$), более низкая ОСЗП и худшие показатели качества жизни по EQ-5D. У них чаще диагностировались III и IV рентгенологические стадии ОА КС (ОШ 2,5; 95% ДИ 2,3–2,7; $p < 0,0001$), ≥ 3 сопутствующих заболеваний (ОШ 1,71; 95% ДИ 1,55–1,89; $p < 0,0001$), среди которых преобладали ИБС (ОШ 1,95; 95% ДИ 1,76–2,16; $p < 0,0001$), ХСН (ОШ 1,86; 95% ДИ 1,62–2,13; $p < 0,0001$) и ожирение (ОШ 1,44; 95% ДИ 1,31–1,57; $p < 0,0001$). В группе не ответивших на терапию преобладали женщины (ОШ 1,12; 95% ДИ 1,03–1,22; $p < 0,01$), чаще использовавшие НПВП (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,2–1,4; $p < 0,0001$) и имевшие приверженность терапии $< 80\%$ (ОШ 1,64; 95% ДИ 1,42–1,91; $p < 0,0001$). В корреляционном анализе по Спирмену были подтверждены слабые ассоциации между обозначенными факторами и худшими результатами применения препарата (для всех значений $p < 0,05$).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов, достигших и не достигших 50% уменьшения боли в КС
Table 2. Comparative characteristics of patients who did and did not achieve 50% knee pain reduction

Показатель	1-я группа (n=6755)	2-я группа (n=3437)	p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	58,9 60 [51; 68]	62,2 63 [55; 70]	<0,0001
Пол, женщины/мужчины, %	63,3/36,7	65,9/34,1	0,01
ИМТ, кг/м ² , M±SD	27,8±4,6	28,4±4,7	<0,0001
Длительность ОА, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [24; 96]	60 [36; 120]	<0,0001
Рентгенологическая стадия, %:			
I	12,7	6,7	<0,0001
II	63,5	49,5	
III	23	41,3	
IV	0,8	2,5	
Боль по ВАШ, мм:			
M	54	56,5	<0,0001
Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [40; 70]	60 [50; 70]	
Интенсивность боли в КС по ВАШ, %:			
слабая (0–39 мм)	21,7	18,1	0,001
умеренная (40–69 мм)	44	44,3	
интенсивная (70–100 мм)	34,3	37,6	
EQ-5D:			
M	0,49	0,43	<0,0001
Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,59 [0,52; 0,71]	0,52 [0,07; 0,69]	
ОСЗП, мм:			
M	51,4	50,7	0,04
Ме [25-й; 75-й перцентили]	50 [30; 70]	50 [40; 60]	
Прием НПВП (B1), %	62,9	68,9	<0,0001
ИБС, %	23,0	36,7	<0,0001
ХСН, %	9,9	17	<0,0001
Ожирение, %	25,8	33,3	<0,0001
≥3 сопутствующих заболевания, %	29,3	41,4	<0,0001
Комплаентность >80%, %	93,3	84,4	<0,0001

На протяжении исследования не сообщалось о серьезных нежелательных реакциях, угрожающих жизни и/или потребовавших госпитализации.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют выраженное уменьшение интенсивности боли по ВАШ, улучшение качества жизни и ОСЗП у большинства пациентов с ОА КС, получивших один курс лечения. Важно отметить, что больные высоко оценили результаты терапии: позитивный эффект зафиксирован в 97,9% случаев. Менее значимый ответ, ассоциировался с женским полом, возрастом, ИМТ, выраженностью боли, III и IV рентгенологическими стадиями ОА, худшим качеством жизни, наличием сопутствующих заболеваний и более низкой комплаентностью.

Обсуждение. Результаты исследования ИСКРА свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности Алфлутопа при ОА КС. На фоне одного курса лечения отмечена существенная положительная динамика всех основных оцениваемых при ОА параметров: боли, ОСЗП и качества жизни. Препарат позволяет успешно контролировать симптомы ОА этой локализации, в том числе при наличии серьезных со-

путствующих заболеваний. Важным фактором, повышающим значимость этой работы, является внушительный размер выборки — более 10 тыс. пациентов из различных регионов Российской Федерации. Полученные данные представляют несомненный интерес и подтверждают доказательную базу [21], которая имеется у препарата при ОА КС (табл. 3).

Важной частью данного исследования стало определение факторов, ассоциирующихся с худшими исходами лечения: женский пол, пожилой возраст, высокий ИМТ, интенсивная боль, III и IV рентгенологические стадии по Kellgren—Lawrence, худшее качество жизни, наличие сопутствующих заболеваний и более низкая комплаентность. Полученные результаты будут полезны для практикующих врачей, так как влияние на модифицируемые факторы может повысить эффективность терапии ОА КС.

Наша работа еще раз подтвердила, что multimorbidity, особенно наличие сердечно-сосудистой патологии (ИБС, ХСН) и ожирения, значимо уменьшает эффективность терапии. Не зря ОА рассматривается как системное заболевание, при котором большое значение принадлежит именно комор-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Основные клинические исследования БКММР при ОА КС
Table 3. Main clinical trials of bioactive concentrate from small marine fish in knee OA

Источник	Число больных	Основные результаты
Л. Гроппа и соавт., 1995 [3]	150	Препарат превосходил контроль в отношении воздействия на боль и функцию. Подтверждение противовоспалительного эффекта – уменьшение выраженности синовита
Г.В. Лукина и Я.А. Сигидин, 1996 [4]	30	Препарат при в/м и внутрисуставном введении оказывал анальгетическое, противовоспалительное и, возможно, структурно-модифицирующее действие
Н.И. Коршунов и соавт., 1998 [5]	49	Препарат превосходил контроль в отношении воздействия на боль, на фоне терапии отмечалась меньшая потеря хрящевой ткани по данным МРТ
В.Н. Ходырев и соавт., 2003 [6]	51	Препарат превосходил контроль в отношении воздействия на боль, уменьшения тяжести ОА по индексу Лекена, снижения потребности в НПВП. Подтверждение противовоспалительного и структурно-модифицирующего эффекта
В.Н. Дроздов и Е.В. Коломиец, 2005 [7]	40	Препарат оказывал анальгетическое и, возможно, «гастропротективное» действие
В.А. Федорова и Н.В. Еракторина, 2009 [8]	106	Препарат характеризовался анальгетическим эффектом
М.С. Светлова, 2014 [9]	204	Препарат превосходил контроль в отношении влияния на боль, уменьшения тяжести ОА по индексу Лекена, улучшения динамики индекса WOMAC, качества жизни, снижения потребности в НПВП
Л.И. Алексеева и соавт., 2013, 2014 [10, 11]	90	Препарат проявлял анальгетическое, противовоспалительное и структурно-модифицирующее действие, на фоне лечения отмечено улучшение качества жизни
Л.К. Пошехонова и соавт., 2016 [12]	60	Препарат продемонстрировал анальгетический, противовоспалительный эффект, улучшал качество жизни, уменьшал тяжесть ОА по индексу Лекена
Е.А. Трофимов и соавт., 2019 [13]	61	Препарат превосходил контроль в отношении динамики индекса WOMAC, данных МРТ с цветовым Т2-картированием хряща. Не выявлено преимуществ при оценке боли по ВАШ
Л.И. Алексеева и соавт., 2019 [14]	130	Препарат при использовании в альтернирующем режиме был сопоставим со стандартным его введением по воздействию на боль, улучшению динамики индекса WOMAC, качества жизни, ответа по критерию OMERACT–OARSI
Бердюгин К.А., 2020 [15]	76	Комбинация БКММР с внутрисуставным введением ГлК превосходила монотерапию ГлК в отношении воздействия на боль, динамики индекса WOMAC
Мазуров В.И. и соавт., 2023 [16]	55	Комбинация БКММР с уратснижающей терапией у пациентов с ОА и гиперурикемией показала лучшие результаты в сравнении с другими SYSADOA по воздействию на боль и уменьшению потребности в приеме НПВП

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная терапия; OMERACT–OARSI (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials – Osteoarthritis Research Society International) – Международная инициатива по улучшению оценки результатов в ревматологии – Международное общество по изучению остеоартрита; ГлК – гиалуроновая кислота.

бидности [22]. В частности, в данном исследовании все пациенты имели как минимум 1 дополнительную патологию, ≥ 3 заболевания регистрировалось в 34% случаев. Сегодня существуют неопровержимые доказательства ассоциации ОА со многими сопутствующими состояниями (ожирение, кардиоваскулярная патология, саркопения, остеопороз, СД, депрессия и др.). В недавно опубликованной крупномасштабной работе А. Kamps и соавт. [23], включавшей 79 937 пациентов с ОА и 318 206 лиц контрольной группы, продемонстрировано, что при ОА КС значимо чаще выявлялось 30 из 58 анализируемых сопутствующих заболеваний. Звеньями данной взаимосвязи [24] являются воспалительный процесс (как на клеточном уровне, так и на уровнях межклеточной коммуникации и внутриклеточных сигнальных каскадов), участие активных форм кислорода (ROS) и генетических факторов (рис. 5).

Таким образом, возможно, включение в стратегию лечения ОА дополнительных целей терапии, выявление и коррекция

сопутствующих заболеваний, позволят не только повысить эффективность терапии, но и улучшить течение этого заболевания [25].

Заключение. Результаты крупномасштабного многоцентрового проспективного открытого наблюдательного неинтервенционного исследования ИСКРА еще раз подтверждают целесообразность использования Алфлутопа в лечении ОА КС. Препарат оказывает быстрое и выраженное анальгетическое действие, способствует улучшению ОСЗП и качества жизни, снижению потребности в НПВП. Вместе с тем полученные результаты свидетельствуют о том, что женский пол, пожилой возраст, высокий ИМТ, интенсивная боль, III и IV рентгенологические стадии ОА по Kellgren–Lawrence, худшее качество жизни, наличие сопутствующих заболеваний и более низкая комплаентность уменьшают эффективность БКММР, что необходимо учитывать при лечении таких пациентов.

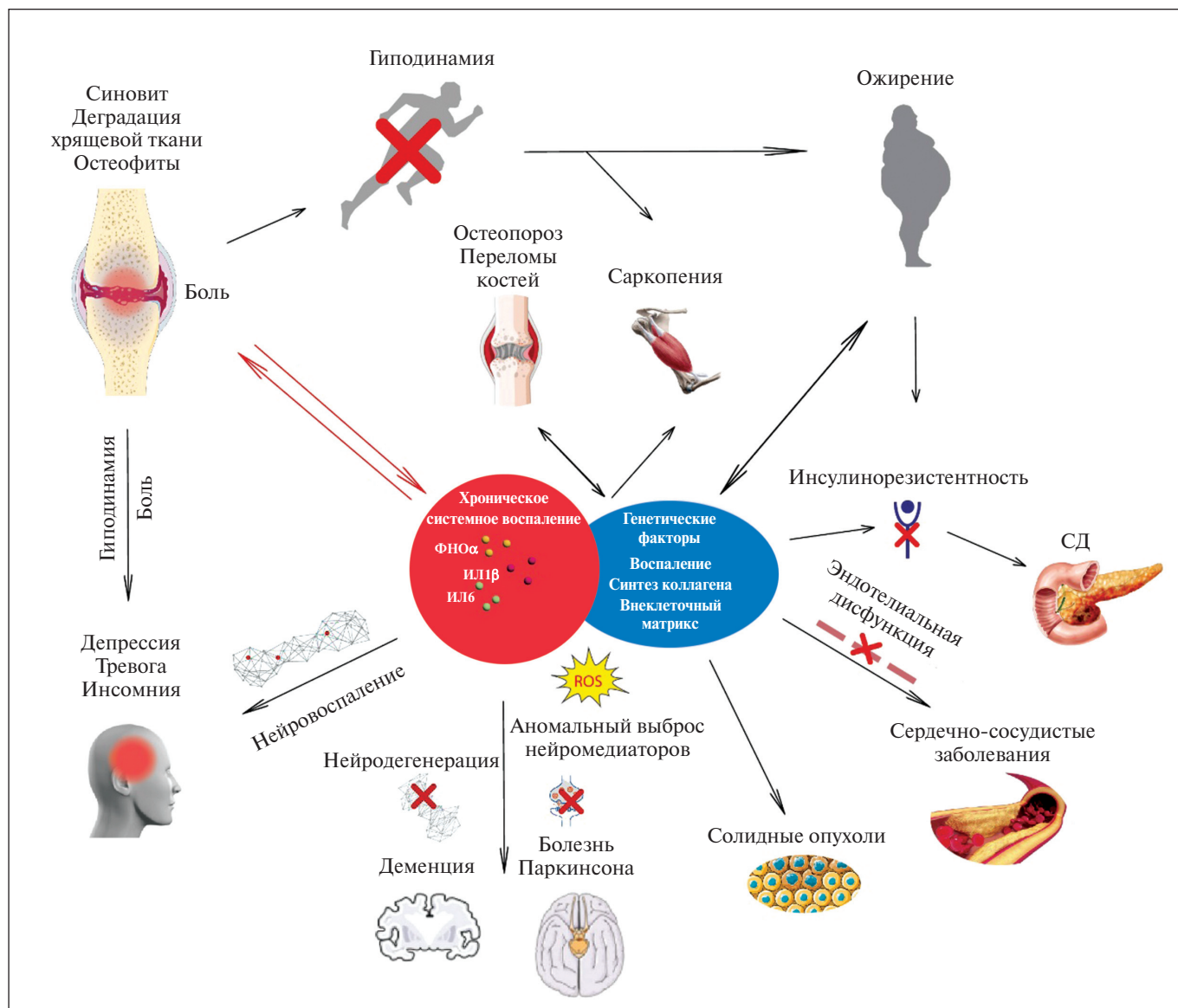


Рис. 5. Взаимосвязь ОА и сопутствующих заболеваний (адаптировано из [24]). ФНОα – фактор некроза опухоли α; ИЛ – интерлейкин

Fig. 5. Relationship between OA and concomitant diseases (adapted from [24]). ФНОα – tumor necrosis factor; ИЛ – interleukin

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2023 Aug 21;5(9):e508–e522. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00163-7.
2. Thirumaran AJ, Deveza LA, Atukorala I, Hunter DJ. Assessment of Pain in Osteoarthritis of the Knee. *J Pers Med.* 2023 Jul 14;13(7):1139. doi: 10.3390/jpm13071139.
3. Гроппа Л, Мынзату И, Карасава М и др. Эффективность Алфлутопа у больных де-

- формирующим остеоартрозом. Клиническая ревматология. 1995;(3):26–9. [Groppa L, Mynzatu I, Karasava M, et al. Effektivnost' Effectiveness of Alflutop in patients with deforming osteoarthritis. *Klinicheskaya revmatologiya.* 1995;(3):26–9. (In Russ.)].
4. Лукина ГВ, Сигидин ЯА. Опыт применения препарата Алфлутоп в лечении остеоартроза. Клиническая ревматология. 1996;(4):40–3. [Lukina GV, Sigidin YaA. Experience of using the drug Alflutop in the treatment of osteo-

- arthrititis. *Klinicheskaya revmatologiya.* 1996;(4):40–3. (In Russ.)].
5. Коршунов НИ, Баранова ЗЯ, Парусова НИ и др. Алфлутоп в лечении больных остеоартрозом. Российская ревматология. 1998;(2):26–31. [Korshunov NI, Baranova ZYa, Parusova NI, et al. Alflutop in the treatment of patients with osteoarthritis. *Rossiiskaya revmatologiya.* 1998;(2):26–31. (In Russ.)].
6. Ходырев ВН, Знаишева НИ, Лобанова ГМ, Ридняк ЛМ. Оценка клинической эффективности алфлутопа при остео-

- артрозе. Научно-практическая ревматология. 2003;(1):36-41.
- [Khodyrev VN, Znaishcheva NI, Lobanova GM, Ridnyak LM. Evaluation of the clinical efficacy of alflutop in osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2003;(1):36-41. (In Russ.)].
7. Дроздов ВН, Коломиец ЕВ. Применение алфлутопа у больных остеоартрозом с гастропатией, развившейся на фоне лечения НПВП. Фарматека. 2005;(20):125-28. [Drozdov VN, Kolomiets EV. Use of alflutop in patients with osteoarthritis with gastropathy that developed during treatment with NSAIDs. *Farmateka*. 2005;(20):125-28. (In Russ.)].
8. Федорова ВА, Ерахторина НВ. Опыт применения алфлутопа при лечении остеоартроза. Препараты та технологии. 2009;(3):69-70. [Fedorova VA, Erakhtorina NV. Experience of using alflutop in the treatment of osteoarthritis. *Preparati ta tekhnologii*. 2009;(3):69-70. (In Russ.)].
9. Светлова МС. Длительная терапия Алфлутопом: влияние на симптомы и качество жизни больных гонартрозом ранних стадий (5-летнее наблюдение). Русский медицинский журнал. 2014;(7):504. [Svetlova MS. Long-term therapy with Alflutop: effect on symptoms and quality of life of patients with early-stage gonarthrosis (5-year follow-up). *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(7):504. (In Russ.)].
10. 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.)].
11. 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):174-177. [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 revmatologiya*. 2014;52(2):174-177. (In Russ.)].
12. Пошехонова ЛК, Красюков ПА, Пошехонов ДВ. Оценка роли алфлутопа в терапии остеоартроза: показания, клиническая эффективность, переносимость и влияние на качество жизни. Медицинский совет. 2016;(11):100-104. [Poshekhonova LK, Krasuykov PA, Poshekhonov DV. Evaluation of the role of alflutop in the treatment of osteoarthritis: indications, clinical efficacy, tolerability and impact on quality of life. *Meditsinskii sovet*. 2016;(11):100-104. (In Russ.)].
13. Трофимов ЕА, Мазуров ВИ, Мельников ЕС. Комбинированная медикаментозная терапия посттравматического гонартроза. Терапия. 2019;(6):44-49. [Trofimov EA, Mazurov VI, Mel'nikov ES. Combined drug therapy for posttraumatic gonarthrosis. *Terapiya*. 2019;(6):44-49. (In Russ.)].
14. 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):51-59. [Alekseeva LI, Taskina EA, Lila AM, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 1: Evaluation of the efficacy of the drug in different treatment regimens. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):51-59. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-51-59.
15. 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.
16. Мазуров ВИ, Башкинов РА, Инамова ОВ и др. Терапия остеоартрита в сочетании с бессимптомной гиперурикемией: результаты пилотного исследования. Терапия. 2023;(1):132-144. [Mazurov VI, Bashkinov RA, Inamova OV, et al. Osteoarthritis therapy in combination with asymptomatic hyperuricemia: results of a pilot study. *Terapiya*. 2023;(1):132-144. (In Russ.)].
17. Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование Алфлутопа в России: предварительные результаты (сообщение 1). Современная ревматология. 2023;17(2):57-64. [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. (In Russ.)]. doi: 10.14412/19967012-2023-2-57-64
18. Лиля АМ, Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутоп в России (сообщение 2). Современная ревматология. 2023;17(4):75-85. [Lila AM, Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG. Multicenter Longitudinal Observational Study Pharmaceuticals Alflutop in Russia (message 2). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(4):75-85. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-4-75-85
19. Лиля АМ, Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ и др. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутоп в России: применение у пациентов с хронической болью в спине (сообщение 3). Современная ревматология. 2024;18(1):70-75. [Lila AM, Karateev AE, Alexeeva LI, at al. Alflutop Russian longitudinal multicenter observational study: use in patients with chronic back pain (message 3). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(1):70-75. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-1-70-75.
20. Диагностика и лечение метаболического синдрома. В кн.: Сборник национальных клинических рекомендаций. Москва: Силиция-Полиграф; 2009. С. 106-143. [Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. In: Collection of National Clinical Recommendations. Moscow: Silitsey-Poligraf; 2009. P. 106-143].
21. Каратеев АЕ. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. Современная ревматология. 2020;14(4):111-124. [Karateev AE. Bioactive concentrate from small sea fish: evaluation of the efficacy and safety of the drug on the basis of the analysis of 37 clinical trials. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):111-124. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-111-124.
22. Herrero-Beaumont G, Castro-Domin-

guez F, Migliore A, et al. Systemic osteoarthritis: the difficulty of categorically naming a continuous condition. *Aging Clin Exp Res*. 2024 Feb 20;36(1):45. doi: 10.1007/s40520-024-02714-w.

23. Kamps A, Runhaar J, Ridder MAJ, et al. Comorbidity in incident osteoarthritis cases and matched controls using electronic health

record data. *Arthritis Res Ther*. 2023 Jul 4;

25(1):114. doi: 10.1186/s13075-023-03086-8.

24. Li B, Yang Z, Li Y, et al. Exploration beyond osteoarthritis: the association and mechanism of its related comorbidities. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Apr 19;15:1352671. doi: 10.3389/fendo.2024.1352671.

eCollection 2024.

25. Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ и др. Мультиморбидность при остеоартрите. Научно-практическая ревматология. 2022;60(3):306-313.

[Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG, et al. Multimorbidity in osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2022;60(3):306-313. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.05.2024/19.07.2024/22.07.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы, государственное задание № 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 article was prepared as part of a research project, government task №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.

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

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

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

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