

Открытое проспективное исследование эффективности и безопасности терапии биоактивным концентратом мелких морских рыб у больных вертеброгенной люмбоишиалгией

Хабиров Ф.А.¹, Рогожин А.А.^{1,2}, Исмагилова А.А.², Сабирова Л.Ф.²

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань;

²ГАУЗ «Республиканский клинический неврологический центр», Казань

¹Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36; ²Россия, 420021, Казань, ул. Ватутина, 13

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности применения биоактивного концентрата мелких морских рыб (Алфлутоп) у пациентов с вертеброгенной люмбоишиалгией (ЛИ).

Пациенты и методы. В исследование включено 30 пациентов со стойкой (более 3 мес) вертеброгенной ЛИ, проходивших стационарное лечение в неврологическом отделении Республиканского клинического неврологического центра (Казань). Больные были рандомизированы в две группы: 15 пациентов 1-й группы в дополнение к стандартной терапии получали Алфлутоп (2 мл внутримышечно через день, всего 10 инъекций), а 15 пациентов 2-й группы (контроль) – стандартную терапию. Эффективность терапии оценивалась с помощью визуальной аналоговой шкалы, опросников Роланда–Морриса и EQ-5D, индекса выраженности и частоты ишиалгии.

Результаты и обсуждение. У пациентов, получавших исследуемый препарат в дополнение к стандартной терапии, отмечены более быстрое уменьшение интенсивности боли, тенденция к снижению индекса выраженности ишиалгии, при этом на протяжении всего наблюдения не было зарегистрировано нежелательных явлений.

Заключение. Включение Алфлутопа в традиционную схему стационарного лечения пациентов с вертеброгенной ЛИ позволяет добиться значимо большего снижения интенсивности болевого синдрома через 20 дней и через 2 мес после начала терапии.

Ключевые слова: вертеброгенная люмбоишиалгия; терапия; биоактивный концентрат мелких морских рыб; Алфлутоп; эффективность.

Контакты: Фарит Ахатович Хабиров; faritkhabirov@yandex.ru

Для ссылки: Хабиров ФА, Рогожин АА, Исмагилова АА, Сабирова ЛФ. Открытое проспективное исследование эффективности и безопасности терапии биоактивным концентратом мелких морских рыб у больных вертеброгенной люмбоишиалгией. Современная ревматология. 2022;16(3):60–66. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-60-66

An open prospective study of the efficacy and safety of therapy with a bioactive concentrate of small marine fish in patients with vertebrogenic lumboischialgia

Khabirov F.A.¹, Rogozhin A.A.^{1,2}, Ismagilova A.A.², Sabirova L.F.²

¹Kazan State Medical Academy, branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan;

²Republican Clinical Neurological Center, Kazan

¹36, Butlerov street, Kazan 420012, Russia; ²13, Vatutina street, Kazan 420021, Russia

Objective: to evaluate efficacy and safety of the use of a bioactive concentrate of small marine fish (Alflutop) in patients with vertebrogenic sciatica (SC).

Patients and methods. The study included 30 patients with persistent (more than 3 months) vertebrogenic SC who underwent inpatient treatment in the neurological department of the Republican Clinical Neurological Center (Kazan). The patients were randomized into two groups: 15 patients of the 1st group received Alflutop (2 ml intramuscularly every other day, 10 injections in total) in addition to standard therapy, and 15 patients of the 2nd group (control) received standard therapy. The effectiveness of therapy was assessed using a visual analogue scale, Roland-Morris and EQ-5D questionnaires, an index of severity and frequency of sciatica.

Results and discussion. Patients who received the study drug in addition to standard therapy showed a more rapid decrease in pain intensity, a trend towards a decrease in the severity index of sciatica, while no adverse events were recorded during the entire follow-up.

Conclusion. The inclusion of Alflutop in the traditional scheme of inpatient treatment of patients with vertebrogenic SC allows to achieve a significantly greater reduction in the intensity of the pain syndrome after 20 days and 2 months after the start of therapy.

Keywords: *vertebrogenic sciatica; therapy; bioactive concentrate of small marine fish; Alflutop; efficiency.*

Contact: *Farit Akhatovich Khabirov; faritkhabirov@yandex.ru*

For reference: *Khabirov FA, Rogozhin AA, Ismagilova AA, Sabirova LF. An open prospective study of the efficacy and safety of therapy with a bioactive concentrate of small marine fish in patients with vertebrogenic lumboschialgia. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(3):60–66. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-60-66*

Лумбоишиалгия (ЛИ) встречается у 13–40% популяции, а ежегодная заболеваемость варьируется от 1 до 5% [1]. Хотя у большинства пациентов ЛИ имеет благоприятное течение, по данным разных исследований, боль сохраняется свыше 6 мес [2]. Самой распространенной причиной ЛИ являются дегенеративно-дистрофические изменения двигательных сегментов позвоночника – остеохондроз, спондилез, спондилоартроз и грыжа межпозвоночного диска (МПД) с компрессией либо раздражением корешка [3–5].

Болевой синдром при ЛИ чаще носит смешанный характер, т. е. является ноцицептивным (за счет возбуждения болевых рецепторов МПД, фасеточных суставов, связок позвоночника, мышц спины и конечности) и невропатическим (за счет возникновения гиперактивности нервной ткани в зоне компрессии или ишемии). Контроль боли – важный компонент лечения ЛИ. Многочисленные терапевтические методы, применяемые в повседневной практике, могут частично облегчать боль, однако далеко не всегда обеспечивают полное восстановление физического состояния пациента. Проспективные наблюдения показывают, что отдаленные результаты консервативного лечения, включающего медикаментозные и физические методы, сопоставимы с исходами естественного течения заболевания [6] и единодушного мнения об эффективности терапевтических стратегий, используемых в настоящее время при боли в нижней части спины (БНС), нет. Поэтому значительный интерес представляет изучение патогенеза ЛИ.

По данным клинко-экспериментальных исследований, в процессах дегенерации МПД и развитии болевых ощущений важную роль играют воспалительные реакции [7, 8]. Наряду с механической компрессией воспалительные изменения МПД могут участвовать в формировании радикулярной боли [9, 10]. Компрессия нервных корешков приводит к тканевому повреждению, вызывая воспалительные реакции, которые могут быть одной из причин возникновения радикулопатии. Процесс дегенерации МПД характеризуется повышением уровня воспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли (ФНО) α , интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ6 и ИЛ17 [11].

Провоспалительные молекулы секретируются клетками пульпозного ядра и фиброзного кольца, а также макрофагами, Т-клетками и нейтрофилами. Эти цитокины запускают каскад патофизиологических реакций со стороны клеток МПД, которые стимулируют аутофагию, ускоренное старение и апоптоз. В этом процессе участвуют различные продуцируемые в МПД провоспалительные факторы: ФНО α , ИЛ1, ИЛ6, ИЛ17, ИЛ8, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ10, хемокины, простагландины. Наиболее изученными среди них являются ФНО α и ИЛ1 [12]. У пациентов с ЛИ выраженность боли коррелировала с концентрацией ИЛ1 в сыворотке ($r=0,834$) и ФНО α как в сыворотке крови ($r=0,629$), так и в биопсийном материале ($r=0,65$) [13].

В настоящее время поиск новых терапевтических мишеней

и, соответственно, новых препаратов для эффективного контроля боли при этой патологии остается весьма актуальным. Одной из молекул, обладающих потенциальным терапевтическим эффектом при хроническом воспалении суставов, является хондроитин сульфат (ХС), который относится к симптоматическим средствам замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA). ХС представляет собой гетерогенный класс полисахаридов, что обусловлено наличием разного числа сульфатных групп, присоединяющихся в различных позициях, и различиями в молекулярной массе. В одном из ранних исследований *in vitro* было показано, что ХС увеличивает содержания РНК в хондроцитах, коррелирующее с повышением синтеза протеогликана и коллагена, ингибирует активность лейкоцитарной эластазы. Способность ХС угнетать эластазу нарастает с увеличением молекулярной массы и количества сульфатированных N-ацетилгалактозаминных остатков во 2-м, 4-м и 6-м положениях [14].

Имеется большое число исследований клинической эффективности и безопасности SYSADOA при хронической суставной боли [15–17]. Эффективность ХС при остеоартрите (ОА) была оценена в Кокрановском метаанализе: продемонстрировано снижение интенсивности боли при равном или меньшем числе нежелательных явлений (НЯ) по сравнению с плацебо [18]. В 2018 г. проведен метаанализ, включавший 26 статей, содержащих данные 30 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). В этих РКИ участвовали пациенты с первичным ОА тазобедренного и/или коленного сустава с клиническим и/или рентгенологическим диагнозом. На фоне терапии как минимум двумя из следующих пероральных препаратов: глюкозамин, ХС или их комбинацией по сравнению с плацебо изучались такие параметры, как боль, функция, скованность и НЯ. По данным метаанализа, ХС показал лучший обезболивающий эффект при сопоставлении с плацебо (для оценки величины эффекта использовалась стандартизованная разница средних, которая в данном случае была равна $-0,540$; 95% доверительный интервал, ДИ от $-0,900$ до $-0,178$), глюкозамин не имел существенного преимущества перед плацебо (величина эффекта $-0,263$; 95% ДИ от $-0,635$ до $0,113$). Комбинация глюкозамина с ХС также не превосходила по эффективности плацебо (величина эффекта $1,980$; 95% ДИ от $-0,740$ до $4,700$). В целом сравнительная оценка ХС и плацебо показала, что ХС может облегчать боль и улучшать функцию. В то же время глюкозамин имел преимущество перед плацебо только по влиянию на функциональный статус [19].

Препарат Алфлутоп, представляет собой оригинальный стандартизированный биоактивный концентрат из четырех видов мелких морских рыб (БКММР). В его состав входят сульфатированные гликозаминогликаны, аналогичные соответствующим компонентам матрикса гиалинового хряща: хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматан-сульфат, кератансульфат, низкомолекулярные полипептиды, свободные аминокислоты и микроэлементы (натрий, калий,

кальций, магний, железо, медь, цинк), необходимые для обменных процессов и метаболизма соединительной ткани в целом.

Препарат оказывает многокомпонентное действие: влияет на метаболизм хондроцитов, стимулируя синтез макромолекул матрикса, что подтверждается иммуноферментным анализом внеклеточных уровней агрекана и агреканазы. Он также увеличивает содержание агрекана на 60,49% и одновременно снижает уровень внеклеточной агреканазы на 26,71%. Препарат обладает антигиалуронидазной активностью и стимулирует синтез гиалуроновой кислоты, повышая ее уровень в синовиальной жидкости на 70% [20]. Отмечен антиоксидантный эффект препарата: уменьшение содержания внутриклеточного супероксид аниона на 31% и пероксида водорода на 50% [21]. Кроме того, он обладает способностью уменьшать выраженность синовита и боли, подавляя внеклеточное высвобождение ИЛ6 на 24% и ИЛ8 на 45% [22].

Алфлутоп вводится внутримышечно (в/м) и внутрисуставно (в/с). Для получения более быстрого эффекта эти способы введения можно сочетать [23, 24]. Благодаря комплексному действию препарат можно использовать у пациентов с вертеброгенной ЛИ. Известно, что у 15–45% пациентов БНС обусловлена фасеточным синдромом [25]. О.С. Левин и соавт. [26] в плацебо-контролируемом исследовании эффективности Алфлутопа у пациентов с вертеброгенной ЛИ продемонстрировали также возможность паравертебрального (п/в) введения препарата.

Цель настоящей работы — оценка эффективности и безопасности в/м введения Алфлутопа при вертеброгенной ЛИ.

Пациенты и методы. В открытое проспективное РКИ было включено 30 пациентов (22 мужчины и 8 женщин), госпитализированных в неврологическое отделение Республиканского клинического неврологического центра (Казань) в связи со стойкой (более 3 мес) вертеброгенной ЛИ. Все больные получали терапию в соответствии с используемым в клинике стандартом [27]: нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП (диклофенак по 100 мг/сут или кетопрофен по 150 мг/сут), лечебную физкультуру, физиолечение (магнитотерапия на пояснично-крестцовую область, синусоидальные модулированные токи и инактивация миофасциальных триггерных точек в большой и средней ягодичной мышцах, собственных мышцах спины методом локальной инъекционной терапии с применением 0,5% раствора новокаина либо 1% раствора лидокаина). Оценка изучаемых параметров проводилась во время 4 визитов. Визит 1 соответствовал 1-му дню госпитализации, визит 2 — 20-му дню (± 1 день) терапии (завершение лечения). Визит 3 проходил заочно, через 60 дней (± 3 дня) после начала лечения: по телефону пациента просили оценить интенсивность боли в

поясничной области по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). На заключительный визит 4, на 90-й (± 3) день, пациентов приглашали для очного обследования.

В ходе трех очных визитов оценивали: неврологический статус; интенсивность боли по ВАШ; индекс активности боли в поясничном отделе (Sciatica Bothersomeness Index, SBI), состоящий из индекса частоты и индекса выраженности ишиалгии; степень ограничения повседневной активности по опроснику Роланда—Морриса и опроснику качества жизни EQ-5D (European Quality of Life Instrument). На момент визита 3 определяли только интенсивность боли в поясничной области по ВАШ. При исследовании мышечной силы использовали 6-балльную шкалу Совета по медицинским исследованиям Великобритании (Medical Research Council Weakness Scale, MRC). Также при каждом визите собирали информацию о возможных НЯ.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 65 лет; наличие дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, подтвержденное при магнитно-резонансной (МРТ) или компьютерной (КТ) томографии; наличие результатов КТ или МРТ, проводившейся не более 2 лет назад; наличие боли в области пояснично-крестцового отдела длительностью более 3 мес (сопутствующий болевой синдром другой локализации, и/или ОА, и/или остеохондроз не являлись критерием невключения); наличие стабильной клинической картины заболевания (отсутствие прогрессирования и новых симптомов за последние 3 мес); оценка боли по ВАШ > 40 мм; отсутствие противопоказаний к в/м введению препаратов; отсутствие указаний в анамнезе на непереносимость препарата; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: применение SYSADOA в течение последних 3 мес; введение глюкокортикоидов за 1 мес до начала исследования; соматические заболевания в стадии декомпенсации; органические заболевания нервной системы, психические заболевания; травмы головного мозга и позвоночника в анамнезе; секвестрированные грыжи в анамнезе или выявленные на этапе скрининга; нефиксированный спондилолистез > 5 мм; склонность к кровотечениям, тромбозам в анамнезе; применение антикоагулянтов прямого и непрямого действия; беременность или лактация; перенесенные хирургические вмешательства на позвоночнике; другие состояния, которые делают участие пациента в исследовании невозможным (по мнению врача).

Больные были рандомизированы методом конвертов в две группы: 15 пациентов 1-й группы в дополнение к стандартной терапии получали Алфлутоп (2 мл в/м через день, всего 10 инъекций), а 15 пациентов 2-й группы (контроль) — стандартную терапию. Группы пациентов не различались по полу, возрасту и антропометрическим показателям (табл. 1).

Статистический анализ проводился с помощью программ Excel и Origin. Для оценки межгрупповых демографических различий использовался критерий χ^2 и точный критерий Фишера, для оценки межгрупповых различий по антропометрическим показателям — Критерий Манна—Уитни. Для анализа внутригрупповой динамики боли по ВАШ,

Таблица 1. Характеристика пациентов с ЛИ
Table 1. Characteristics of patients with SC

Показатель	Значение	
	1-я группа (n=15)	2-я группа (n=15)
Пол, мужчины/женщины, n (%)	13 (87)/2 (13)	9 (60)/6 (40)
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	60 [51; 61]	56 [44; 59]
Рост, см, Me [25-й; 75-й перцентили]	173 [165; 174]	164 [164; 175]
Масса тела, кг, Me [25-й; 75-й перцентили]	81 [65; 94]	78 [67; 85]

счета по опроснику Роланда–Морриса, индекса частоты и выраженности ишиалгии, качества жизни по EQ-5D применялся критерий Фридмана. Межгрупповой анализ боли по ВАШ, индекса выраженности ишиалгии (SBI) выполняли с помощью критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони; сравнение индекса частоты и выраженности ишиалгии, качества жизни по EQ-5D и данных по опроснику Роланда–Морриса – с помощью критерия Фридмана и критерия Манна–Уитни. Данные по гендерному составу групп представлены в процентах; по возрасту, антропометрическим показателям, интенсивности боли по ВАШ, оценке качества жизни по EQ-5D, индексу SBI (частота и выраженность ЛИ) и опроснику Роланда–Морриса – как медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]); для построения графиков по абсолютным значениям шкал и опросников (по визитам) использованы соответствующие визитам значения медиан показателей. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГАУЗ «Республиканский клинический неврологический центр» (протокол заседания №3/2 от 25.03.2021). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты. Основной жалобой пациентов была боль в поясничном отделе позвоночника с распространением в ягодицу, далее по задней или заднебоковой поверхности бедра и голени. Боль носила механический характер – усиливалась при ходьбе, наклонах, поворотах в кровати и облегчалась в покое. Также все пациенты при описании боли использовали дескрипторы невропатической боли («колющая», «жгучая», «стреляющая»), указывали на чувство «онемения» в ноге. При этом не отмечалось клинических признаков центральной сенситизации (симметричной, блуждающей, широко распространенной боли, аллодинии или гипералгезии, выходящих за предполагаемые границы боли). У части пациентов имелись легко выраженные (≥ 4 балла по шкале MRC) парезы разгибания либо сгибания стопы.

Интенсивность боли по ВАШ к

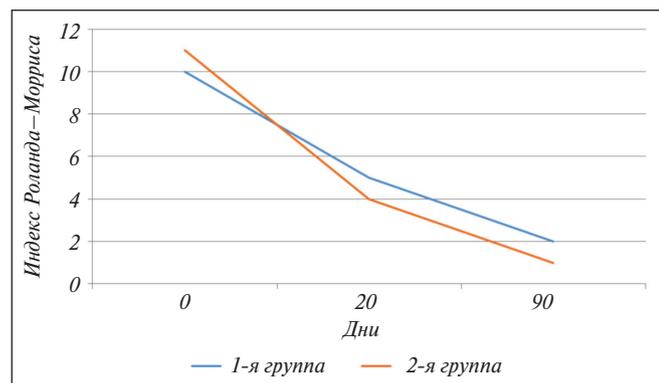


Рис. 2. Динамика индекса Роланда–Морриса у пациентов 1-й и 2-й групп

Fig. 2. Dynamics of the Roland-Morris index in patients of the 1st and 2nd groups

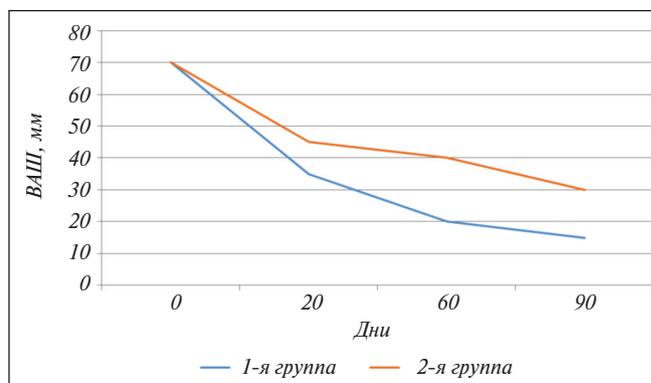


Рис. 1. Динамика боли у пациентов 1-й и 2-й групп
Fig. 1. Dynamics of pain in patients of the 1st and 2nd groups

началу терапии в 1-й и 2-й группах не различалась: медиана боли составляла 70 мм. При этом одинаковое число пациентов обеих групп испытывали умеренную (от 45 до 74 мм) и сильную (от 75 до 100 мм) боль (разделение боли на умеренную и сильную проведено в соответствии с рекомендациям G.A. Hawker и соавт. [28]).

К окончанию исследования отмечалось снижение интенсивности боли в обеих группах, которое было наиболее заметным в группе исследуемого препарата (рис. 1–3). К визитам 2 и 3, т. е. на 20-й (завершение терапии) и 60-й (± 3 дня) дни после начала лечения, у пациентов, получавших БКММР, интенсивность боли была значимо ниже, чем в контрольной группе (табл. 2).

Таблица 2. Динамика боли по ВАШ у пациентов с ЛИ, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. Dynamics of pain according to VAS in patients with SC, Me [25th; 75th percentile]

Визит	Интенсивность боли по ВАШ, мм		p
	1-я группа (n=15)	2-я группа (n=15)	
1 (исходный)	70 [60; 80]	70 [70; 80]	>0,05
2 (20-й день)	35 [20; 40]	45 [40; 60]	<0,05
3 (60-й день)	20 [0; 30]	40 [30; 40]	<0,05
4 (90-й день)	15 [10; 35]	30 [10; 30]	>0,05

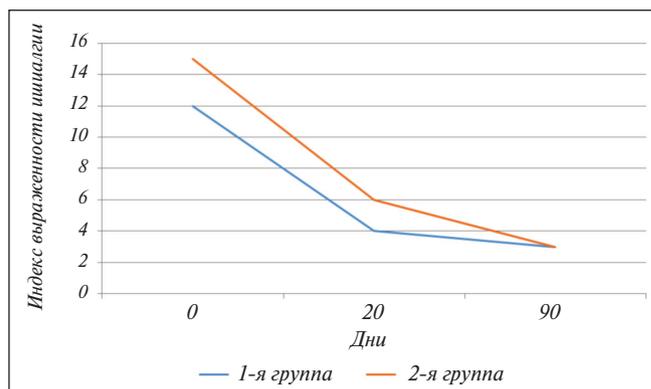


Рис. 3. Динамика индекса выраженности ишиалгии у пациентов 1-й и 2-й групп

Fig. 3. Dynamics of the sciatica severity index in patients of the 1st and 2nd groups

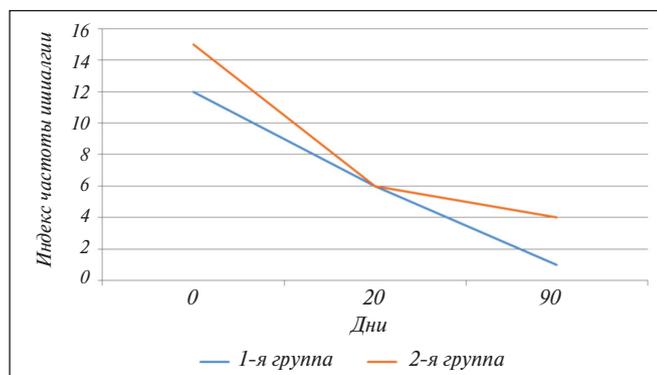


Рис. 4. Динамика индекса частоты ишиалгии у пациентов 1-й и 2-й групп

Fig. 4. Dynamics of the sciatica frequency index in patients of the 1st and 2nd groups

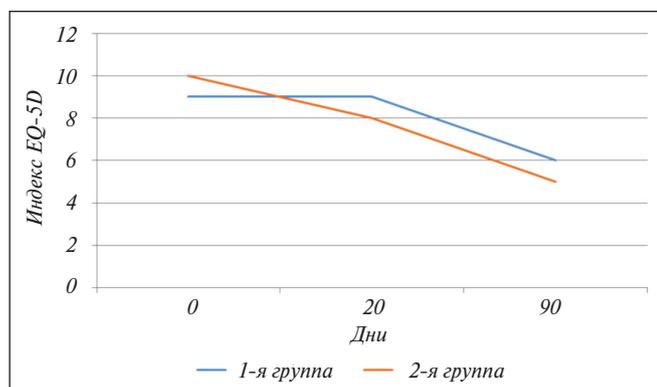


Рис. 5. Динамика индекса EQ-5D у пациентов 1-й и 2-й групп

Fig. 5. Dynamics of the EQ-5D index in patients of the 1st and 2nd groups

При этом к моменту последней инъекции исследуемого препарата (20-й день лечения) сильную боль не испытывал ни один пациент в двух группах, на умеренную боль указали 67% участников 2-й группы и только 7% больных 1-й группы. Через 60 дней после начала исследования об отсутствии боли сообщили 26% пациентов 1-й группы и 7% больных 2-й группы.

Исходно у пациентов обеих групп отмечалось выраженное нарушение жизнедеятельности по данным опросника Роланда–Морриса. Медиана счета в группе исследуемого препарата составила 10 баллов, в контрольной группе – 11 баллов. Через 20 дней констатировано улучшение: в группе исследуемого препарата и в контрольной группе счет значительно снизился до 5 и 4 баллов соответственно. Через 90 дней медиана счета по опроснику Роланда–Морриса в 1-й группе составила 2 балла, а во 2-й группе – 1 балл. Значимых межгрупповых различий через 20 и 90 дней после начала терапии не наблюдалось (см. рис. 2).

На момент визита 1 медиана выраженности ишиалгии оценивалась в 12 баллов в группе исследуемого препарата и в 15 баллов в контрольной группе. После 20 дней терапии выраженность ишиалгии значительно снизилась в обеих группах и равнялась 4 и 6 баллам соответственно. В 1-й группе положительная динамика была несколько более выраженной, но различия не достигали статистической значимости. К 90-му дню медиана выраженности ишиалгии составила

3 балла в обеих группах. При этом на протяжении исследования не зарегистрировано значимых межгрупповых различий (см. рис. 3).

К началу лечения медиана индекса частоты ишиалгии (по шкале SBI) в группе исследуемого препарата составила 12, а в контрольной группе – 15 баллов. После 20 дней терапии в обеих группах она значительно снизилась до 6 баллов. Через 90 дней после начала лечения медиана индекса частоты ишиалгии составила 1 балл в группе исследуемого препарата и 4 балла в контрольной группе. Значимых межгрупповых различий не выявлено (рис. 4).

Пациенты обеих групп к началу терапии указывали на ухудшение качества жизни: в 1-й группе медиана EQ-5D достигала 9 баллов, а во 2-й группе – 10 баллов. В 1-й и 2-й группах через 90 дней после начала терапии качество жизни значительно улучшилось, и медиана индекса EQ-5D составила 6 и 5 баллов соответственно. Различий в динамике качества жизни между группами не отмечено (рис. 5).

Обсуждение. Болевой синдром при вертеброгенной ЛИ характеризуется более длительным течением по сравнению с люмбагией, что может приводить к астенизации пациентов и ухудшению комплаентности [29]. Задача быстрого уменьшения боли затрудняется из-за недостаточного эффекта НПВП и роста числа НЯ при их длительном применении. На практике снижение интенсивности боли дает пациенту возможность начать занятия лечебной физкультурой, он активнее вовлекается в лечебный процесс, у него появляется уверенность в правильном выборе терапевтической тактики, что крайне важно для купирования проявлений поражения двигательных сегментов позвоночника.

За время использования Алфлутопа было проведено 10 клинических испытаний (КИ), в которых его эффективность оценивалась у 1397 пациентов с диагнозами «остеохондроз», «вертеброгенная люмбоишиалгия», «цервикобрахиалгия», «боль в спине», т. е. с патологией, которая может быть отнесена к НБС [30].

Помимо классической схемы курсового в/м введения, в ряде КИ изучались п/в или комбинированное использование этого препарата при НБС и даже его применение в рамках авторской методики лечения НБС (внутридисковое введение).

О непосредственном эффекте курса в/м инъекций Алфлутопа у пациентов с НБС свидетельствуют данные КИ, в которых показано снижение интенсивности боли на 43,2–72,9% (в среднем на 61,2%). Особый интерес представляет двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, выполненное в соответствии со стандартами доказательной медицины и ставшее подтверждением эффективности и безопасности БКММР при НБС [25]. В этой работе 83 больных с ЛИ получали Алфлутоп в/м по 1,0 мл №20 или п/в (в четыре точки по 0,25 мл №5), причем каждую из групп активной терапии сравнивали с соответствующей контрольной группой (в/м или п/в инъекций физиологического раствора). Проводилась оценка параметров, определяющих состояние пациентов с ЛИ. Применение исследуемого препарата в виде как в/м, так и п/в инъекций имело значимое преимущество по сравнению с плацебо. Так, число больных с хорошим или умеренным эффектом составило в группах активной терапии 61 и 69%, в группах контроля – 40 и 49% соответственно ($p < 0,05$). Эффект исследуемого препарата развивался сразу после завершения курса лечения и имел тенденцию к нарастанию в первые 3 мес. Сравнение в/м и п/в введения Алфлу-

топа показало, что второй метод обеспечивает более быстрое улучшение, однако после 3 мес наблюдения различия в эффективности оказались статистически незначимыми. Таким образом, по отдаленным результатам терапии п/в и в/м введения препарата было сопоставимым.

В масштабном КИ (n=600), посвященном сравнению эффективности короткого курса в/м инъекций Алфлутопа (№10) и аналогичных курсов других SYSADOA для парентерального применения (глюкозамина сульфата, хондроитина сульфата и остеохондрина), БКММР значимо превосходил препараты контроля по частоте купирования боли (снижение до <30 мм по ВАШ) [31].

В другом КИ эффективность курса в/м инъекций Алфлутопа (1,0 мл №20) в комбинации с приемом НПВП сравнялась с результатом использования только НПВП (мелоксикам 7,5 мг) у пациентов с НБС. Через 3 мес после начала терапии было отмечено статистически значимое преимущество БКММР в отношении купирования боли, улучшения функции (индекс Роланда–Морриса), динамики индекса активности боли в поясничном отделе (SBI), признаков невропатической боли (по опроснику Douleur Neuropathique 4 questions, DN4) и потребности в приеме НПВП [32].

В настоящем исследовании продемонстрировано, что добавление исследуемого препарата к стандартной терапии, проводимой в стационаре, позволяет к моменту выписки (на 20-й день) добиваться существенного улучшения результатов лечения. Стандартизированный многокомпонентный раствор Алфлутопа выпускается в строгом соответствии с технологией «Биотехнос» с контролем на всех этапах производства. Благодаря синергизму компонентов препарата создается клинический эффект, доказанный в ходе хорошо организованных КИ.

Отсутствие различий в интенсивности боли, счете по опросникам Роланда–Морриса и EQ-5D, индексах частоты и выраженности ишиалгии через 3 мес после начала терапии, на наш взгляд, объясняется тем, что в наблюдательном исследовании пациенты чаще, чем в реальной жизни, контактируют с лечащим врачом, который мотивирует их к соблюдению рекомендаций по двигательному режиму и помогает при возникновении каких-либо вопросов. Это значительно повышает комплаентность больных и, как следствие, может привести к улучшению результатов даже у пациентов, которые не получали исследуемый препарат, в частности Алфлутоп.

Таким образом, различия в интенсивности боли на 20-й и 60-й дни наблюдения должны коррелировать со степенью выраженности ЛИ, однако мы не наблюдали значимо большего снижения частоты и выраженности ЛИ у пациентов, получавших Алфлутоп. Это связано с отсутствием положительного влияния на корешковую боль и воздействием в основном на боль в пояснице, главными источниками которой являются МПД и фасеточные суставы.

Оценка качества жизни по EQ-5D также не выявила различий, что может объясняться тем, что корешковая боль, являясь невропатической, несмотря на невысокую интенсивность, ухудшает качество жизни пациента в большей степени, чем ноцицептивная боль из структур позвоночно-двигательного сегмента.

Заключение. Включение препарата Алфлутоп в традиционную схему стационарного лечения пациентов с вертеброгенной ЛИ позволяет добиться значимо более выраженного уменьшения интенсивности болевого синдрома через 20 дней и через 2 мес после начала терапии. Препарат характеризовался хорошей переносимостью и отсутствием НЯ на протяжении всего наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Frymoyer JW. Back pain and sciatica. *N Engl J Med.* 1988 Feb 4;318(5):291-300. doi: 10.1056/NEJM198802043180506.
- Jia H, Lubetkin EI, Barile JP, et al. Quality-adjusted Life Years (QALY) for 15 Chronic Conditions and Combinations of Conditions Among US Adults Aged 65 and Older. *Med Care.* 2018 Aug;56(8):740-6. doi: 10.1097/MLR.0000000000000943.
- Stafford MA, Peng P, Hill DA. Sciatica: a review of history, epidemiology, pathogenesis, and the role of epidural steroid injection in management. *Br J Anaesth.* 2007 Oct;99(4):461-73. doi: 10.1093/bja/aem238. Epub 2007 Aug 17.
- Попелянский ЯЮ. Ортопедическая неврология (вертеброневрология). Том 2. Казань: Медицина; 1997. 488 с. [Popelyanskii YaYu. *Ortopedicheskaya nevrologiya (vertebronevrologiya). Tom 2* [Orthopedic neurology (vertebroneurology). Volume 2]. Kazan': Meditsina; 1997. 488 p.]
- Хабиров ФА, Хабирова ЮФ. Клиническая вертеброневрология. 5-е изд. Казань: Медицина; 2021. 772 с. [Khabirov FA, Khabirova YuF. *Klinicheskaya vertebronevrologiya. 5-e izd* [Clinical vertebroneurology. 5th ed.]. Kazan': Meditsina; 2021. 772 p.]
- Luijsterburg PA, Verhagen AP, Ostelo RW, et al. Effectiveness of conservative treatments for the lumbosacral radicular syndrome: a systematic review. *Eur Spine J.* 2007 Jul;16(7):881-99. doi: 10.1007/s00586-007-0367-1. Epub 2007 Apr 6.
- Boden SD, Davis DO, Dina TS, et al. Abnormal magnetic-resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects. A prospective investigation. *J Bone Joint Surg Am.* 1990 Mar;72(3):403-8.
- Schroeder M, Viezens L, Schaefer C, et al. Chemokine profile of disc degeneration with acute or chronic pain. *J Neurosurg Spine.* 2013 May;18(5):496-503. doi: 10.3171/2013.1.SPINE12483. Epub 2013 Mar 8.
- Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians; American College of Physicians; American Pain Society Low Back Pain Guidelines Panel. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med.* 2007 Oct 2;147(7):478-91. doi: 10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006.
- Van Boxem K, Cheng J, Patijn J, et al. Lumbosacral radicular pain. *Pain Pract.* Jul-Aug 2010;10(4):339-58. doi: 10.1111/j.1533-2500.2010.00370.x. Epub 2010 May 17.
- Park JY, Kuh SU, Park HS, Kim KS. Comparative expression of matrix-associated genes and inflammatory cytokines-associated genes according to disc degeneration: analysis of living human nucleus pulposus. *J Spinal Disord Tech.* 2011 Aug;24(6):352-7. doi: 10.1097/BSD.0b013e3181fee4df.
- Shamji MF, Setton LA, Jarvis W, et al. Proinflammatory cytokine expression profile in degenerated and herniated human intervertebral disc tissues. *Arthritis Rheum.* 2010 Jul;62(7):1974-82. doi: 10.1002/art.27444.
- Jungen MJ, ter Meulen BC, van Osch T, et al. Inflammatory biomarkers in patients with sciatica: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019 Apr 9;20(1):156. doi: 10.1186/s12891-019-2541-0.
- Volpi N. Inhibition of human leukocyte elastase activity by chondroitin sulfates. *Chem Biol Interact.* 1997 Aug 1;105(3):157-67. doi: 10.1016/s0009-2797(97)00045-8.
- Leffler CT, Philippi AF, Leffler SG, et al. Glucosamine, chondroitin, and manganese ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mil Med.* 1999 Feb; 164(2):85-91.
- Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al; MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosami-

- ne for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792. Epub 2015 Jan 14.
17. Honvo G, Reginster JY, Rabenda V, et al. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):65-99. doi: 10.1007/s40266-019-00662-z.
18. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 28;1: CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
19. Zhu X, Sang L, Wu D, et al. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2018 Jul 6;13(1):170. doi: 10.1186/s13018-018-0871-5.
20. Гроппа Л, Мынзату И, Карасава М и др. Эффективность Алфлутопа у больных деформирующим остеоартрозом. Клиническая ревматология. 1995;(3):20-2. [Groppa L, Mynzatu I, Karasava M, et al. The effectiveness of Alflutop in patients with deforming osteoarthritis. *Klinicheskaya revmatologiya*. 1995;(3):20-2. (In Russ.)].
21. Olariu L, Dumitriu B, Ene DM, et al. Alflutop Modulates "In Vitro" Relevant Mechanisms Of Osteoarthritic Pathology. *Academy of Romanian Scientists Annals Series on Biological Sciences*. 2017;6(1):82-99.
22. Buse E, Dumitriu B, Olariu L, et al. Cellular and Molecular Activity of a Standardized Small Sea Fish Extract in an Experimental Model of Primary Human Cartilage Cells. *Romanian Journal of Rheumatology*. 2018;27(1):23-31
23. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Ли́ла АМ и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения. Современная ревматология. 2019;13(3):51-9. [Alekseeva LI, Taskina EA, Lila AM, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 1: Evaluation of the efficacy of the drug in different treatment regimens. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):51-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-51-59
24. Шарапова ЕП, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 2: оценка безопасности препарата при различных схемах применения. Современная ревматология. 2020;15(1):67-73. [Sharapova EP, Alekseeva LI, Taskina EA, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 2: Evaluation of the efficacy of the drug in different use regimens. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;15(1):67-73. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-67-73
25. Peh W. Image-guided facet joint injection. *Biomed Imaging Interv J*. Jan-Mar 2011;7(1):e4. doi: 10.2349/bijj.7.1.e4. Epub 2011 Jan 1.
26. Левин ОС, Олюнин ДЮ, Голубева ЛВ. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбагоишалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Научно-практическая ревматология. 2004;(4):80-3. [Levin OS, Olyunin DY, Golubeva LV. The effectiveness of Alflutop in chronic vertebral lumbagoishalgia according to a double-blind placebo-controlled study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;(4):80-3. (In Russ.)].
27. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 ноября 2012 г. №653н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при дегенеративных заболеваниях позвоночника и спинного мозга». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 653n dated November 7, 2012 "On approval of the standard of specialized medical care for degenerative diseases of the spine and spinal cord"].
28. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S240-52. doi: 10.1002/acr.20543.
29. Kipping K, Maier C, Bussemas HH, Schwarzer A. Medication compliance in patients with chronic pain. *Pain Physician*. 2014 Jan-Feb;17(1):81-94.
30. 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
31. Ковальчук ВВ. Применение препарата Алфлутоп как возможность повышения эффективности традиционной терапии больных, страдающих болями в спине. Русский медицинский журнал. 2014;(10):777-9. [Koval'chuk VV. Primenenie The use of the drug Alflutop as an opportunity to increase the effectiveness of traditional therapy for patients suffering from back pain. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(10):777-9. (In Russ.)].
32. Живолупов СА, Данилов АБ, Баранцевич ЕР и др. Эффективность и безопасность применения препарата Алфлутоп при лечении болевого синдрома в нижней части спины. *Manage Pain*. 2020;(1):24-31. [Zhivolupov SA, Danilov AB, Barantsevich ER, et al. Efficacy and safety of the drug Alflutop in the treatment of pain syndrome in the lower back. *Manage Pain*. 2020;(1):24-31. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.04.2022/27.05.2022/30.05.2022

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 Biotechnos. 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.

Хаби́ров Ф.А. <https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>
Рогожин А.А. <https://orcid.org/0000-0001-7671-901X>

Исмаги́лова А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5353-4864>
Сабирова Л.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-8324-0952>