

Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутоп в России (сообщение 2)

Ли́ла А.М.^{1,2}, Таскина Е.А.¹, Алексе́ева Л.И.^{1,2}, Кашева́рова 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

Остеоартрит (ОА) — одна из наиболее важных медико-социальных проблем в связи с неуклонно растущими показателями заболеваемости и нетрудоспособности. Решающее значение имеют профилактика, воздействие на факторы риска и лечение ОА на самых ранних этапах.

Цель исследования ИСКРА — оценка эффективности препарата Алфлутоп у пациентов с ОА различных локализаций и/или болью в нижней части спины (БНЧС) при наличии или отсутствии коморбидных заболеваний.

Материал и методы. Отобрано 11 136 пациентов с ОА определенных локализаций в возрасте 50–72 лет. Длительность исследования составила от 20 до 31 дня, число визитов — 2 (В1 и В2). Алфлутоп назначался по 1 мл внутримышечно (в/м) ежедневно №20 или по 2 мл в/м через день №10.

Эффективность терапии определяли по времени наступления клинического эффекта (снижение боли, по мнению пациента), динамике интенсивности боли в анализируемом суставе при движении и/или БНЧС по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), оценке качества жизни по опроснику EQ-5D и общего состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по ВАШ. Изучали приверженность лечению, потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП), удовлетворенность лечением (на основе ВАШ). Учитывали также наличие сопутствующих заболеваний.

Результаты и обсуждение. При ОА суставов кистей (n=2776) позитивный эффект терапии, по мнению пациентов, был зафиксирован в 98,6% случаев. На фоне одного курса терапии отмечены значимое уменьшение боли по ВАШ при движении в кистях, улучшение ОСЗП и качества жизни по EQ-5D. Выявлено быстрое развитие обезболивающего эффекта — в среднем на 9-е сутки после начала терапии. При ОА тазобедренного сустава — ТБС (n=6666) зарегистрированы уменьшение боли (<40 мм) в 83,3% случаев, улучшение ОСЗП и качества жизни у большинства пациентов, снижение потребности в приеме НПВП до 64,9%.

При генерализованной форме ОА (n=1694) значимое клиническое улучшение достигнуто у 97,1% пациентов. Уменьшение боли ≥50% по сравнению с исходным уровнем было выявлено почти в 65% наблюдений.

С меньшим эффектом проводимой терапии при ОА суставов кистей и ТБС ассоциировались пожилой возраст, более тяжелые рентгенологические проявления ОА, низкие показатели качества жизни и комплаентности, сопутствующая патология. При ОА суставов кистей также играли роль высокие значения боли и худшие показатели ОСЗП по ВАШ. При ОА ТБС менее успешный результат чаще отмечался у женщин, при ОА кистей — у мужчин.

При генерализованной форме ОА меньшая удовлетворенность лечением боли ассоциировалась с возрастом, женским полом, высоким индексом массы тела, длительным анамнезом ОА, продвинутыми рентгенологическими стадиями, худшими показателями качества жизни и комплаентности, коморбидностью.

Заключение. Результаты применения Алфлутопа при ОА ТБС, суставов кистей и генерализованной форме свидетельствуют о целесообразности его широкого использования в реальной клинической практике. Учет и коррекция факторов, ассоциирующихся с менее выраженным анальгетическим действием препарата, позволят улучшить эффективность терапии ОА.

Ключевые слова: остеоартрит суставов кистей; остеоартрит тазобедренных суставов; генерализованная форма остеоартрита; лечение; Алфлутоп.

Контакты: Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

Для ссылки: Ли́ла АМ, Таскина ЕА, Алексе́ева ЛИ, Кашева́рова НГ. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутоп в России (сообщение 2). Современная ревматология. 2023;17(4):75–85. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-75-85

Multicenter Longitudinal Observational Study Pharmaceuticals Alflutop in Russia (message 2)

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

Osteoarthritis (OA) is one of the most important medical and social problems due to the steady increase in morbidity and disability. Prevention, management of risk factors, and early treatment of OA are critical.

Objective of the ISKRA study was to evaluate the efficacy of Alflutop in patients with OA of different locations and/or low back pain (LBP) with or without concomitant diseases.

Material and methods. We selected 11,136 patients with OA of specific localizations aged 50 to 72 years. The duration of the study ranged from 20 to 31 days, and the number of visits was 2 (B1 and B2). Alflutop was prescribed 1 ml intramuscularly (IM) daily No. 20 or 2 ml IM every other day No. 10.

The efficacy of therapy was determined by the time of onset of clinical effect (pain reduction, as assessed by the patient), the dynamics of pain intensity in the studied joint during movement and/or LBP according to the visual analogue scale (VAS), the assessment of quality of life according to the EQ-5D questionnaire and the patient's general health status (PGH) according to VAS. We assessed treatment adherence, need for nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), satisfaction with treatment (based on VAS). The presence of comorbidities was also considered.

Results and discussion. In hand OA (n=2776), a positive effect of therapy was observed in 98.6% of cases, according to patients' assessment. During the course of therapy, there was a significant decrease in pain on movement in the hands (according to VAS), improvement in PGH and quality of life (according to EQ-5D). Rapid development of the analgesic effect was seen on average at day 9.

In hip OA (n=6666), a decrease in pain was noted in 83.3% of cases (<40 mm), improvement in PGH and quality of life in most patients, and a decrease in the need for NSAIDs in 64.9%.

In the generalized form of OA (n=1694), significant clinical improvement was achieved in 97.1% of patients. A pain reduction $\geq 50\%$ from baseline was noted in nearly 65% of cases.

Elderly age, more severe radiographic manifestations of OA, low quality of life and compliance, and concomitant diseases were associated with a lower effect of therapy in hand and hip OA. In hand OA, high pain scores and worse PGH VAS scores also played a role. In hip OA, lower success was observed more often in women, and in hand OA – in men.

In the generalized form of OA, lower satisfaction with pain management was associated with age, female sex, high body mass index, long history of OA, advanced radiographic stages, poorer quality of life and compliance, and comorbidity.

Conclusion. The results of the use of Alflutop in hand and hip OA and generalized form of OA suggest the usefulness of its wide application in real clinical practice. Consideration and correction of the factors associated with less pronounced analgesic effect of the drug will improve the effectiveness of OA therapy.

Keywords: hand osteoarthritis; hip osteoarthritis; generalized form of osteoarthritis; treatment; Alflutop.

Contact: Elena Alexandrovna Taskina; braell@mail.ru

For reference: 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. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-75-85

Остеоартрит (ОА) – одна из наиболее важных медико-социальных проблем, что обусловлено неуклонно растущими показателями заболеваемости и нетрудоспособности. Согласно данным исследования глобального бремени болезней (Global Burden of Disease, GBD) [1], с 1990 по 2019 г. распространенность ОА в мире увеличилась на 113,25% – с 247,51 млн до 527,81 млн человек. Чрезвычайно важно, что в этом исследовании показан рост распространенности не только ОА коленных суставов (КС), но и ОА других локализаций (рис. 1). Так, предполагаемые годовые изменения (Estimated annual percentage changes, EAPCs) для ОА КС составили 0,32% (95% доверительный интервал, ДИ 0,29–0,34), ОА тазобедренных суставов (ТБС) – 0,28% (95% ДИ 0,26–0,31), ОА других локализаций – 0,18% (95% ДИ 0,18–0,19). В частности, в Австралии за последние 30 лет распространенность ОА ТБС выросла на 171%, ОА КС – на 126%, ОА суставов кистей – на 110% и других локализаций – на 130% [2]. По данным другого исследования, выполненного под эгидой GBD, заболеваемость ОА суставов кистей с 1990 по 2019 г. увеличилась на 82% (с 371 млн до 676 млн) [3].

ОА – одно из наиболее дорогостоящих заболеваний, что связано с его высокой распространенностью, инвалидизацией пациентов и повышением риска летальности. Так, в 2020 г. в

Lancet была опубликована статья, демонстрирующая увеличение с 1990 по 2019 г. на 114,5% такого показателя, как число лет, прожитых с инвалидностью (years lived with disability, YLDs). [4, 5]. По данным I.N. Ackerman и соавт. [2], YLDs при ОА составляет 313 лет на 100 тыс. населения, что значимо выше, чем при ишемической болезни сердца (ИБС) – 47 лет или сахарном диабете (СД) 2-го типа – 284 года. Поэтому решающее значение для общественного здравоохранения большинства стран, в том числе Российской Федерации, имеют профилактика, воздействие на факторы риска и лечение ОА на самых ранних этапах. Вместе с тем предикторы развития ОА [6] и доказательная база медикаментозных и немедикаментозных методов терапии могут существенно различаться в зависимости от локализации процесса, что необходимо учитывать при ведении таких пациентов [7, 8].

В большинстве систематических обзоров, метаанализов, клинических исследований и наблюдательных работ изучались преимущественно эффективность и/или безопасность различных лекарственных препаратов, нефармакологических методов при ОА КС, значимо реже – при ОА других локализаций и практически не проводилось исследований при генерализованной форме заболевания, которая диагностируется в 5–25% случаев [9].

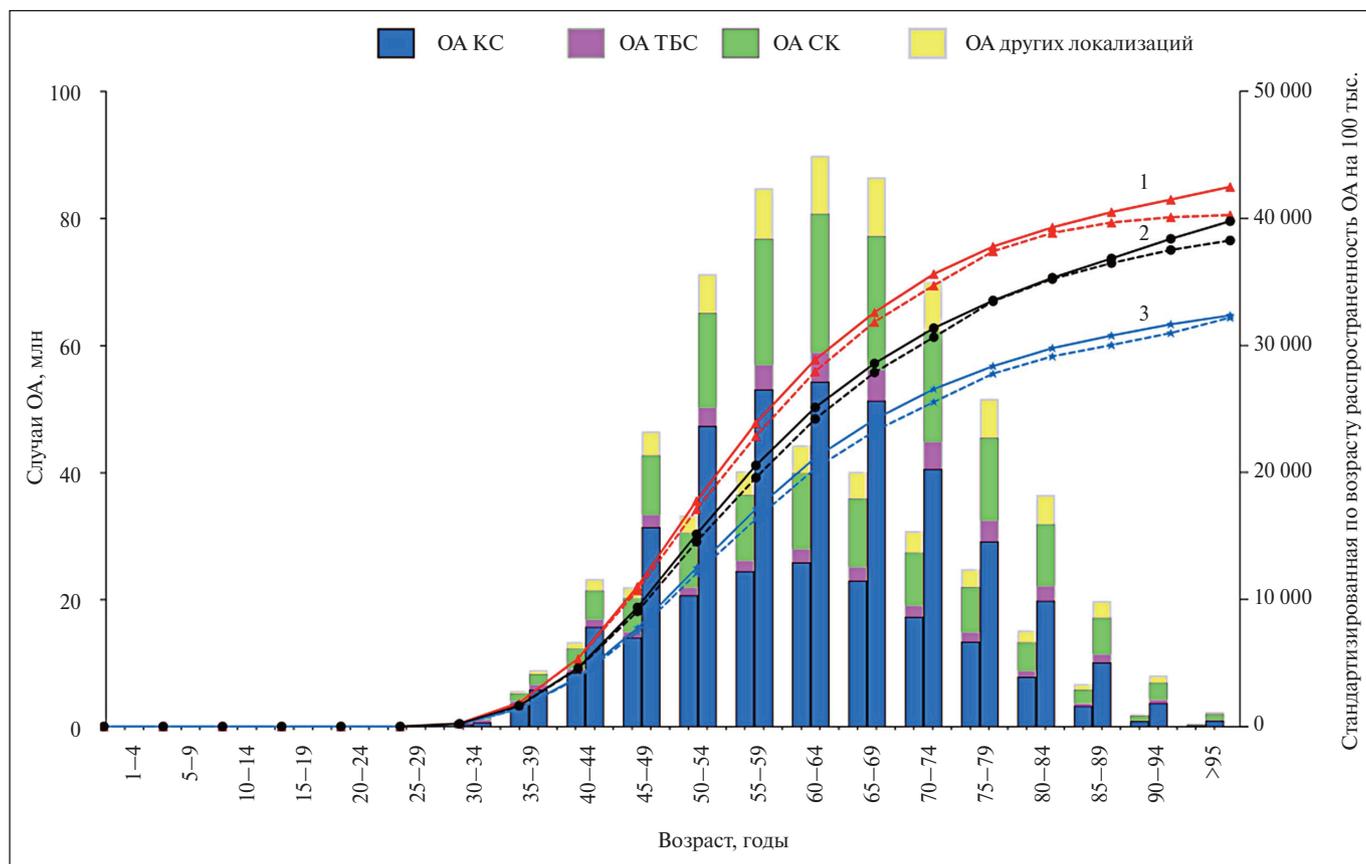


Рис. 1. Увеличение распространенности ОА различных локализаций в зависимости от пола и возраста с 1990 по 2019 г. (адаптировано из [1]). СК – суставы кистей. 1 – женщины; 2 – мужчины и женщины; 3 – мужчины¹
Fig. 1. Increasing prevalence of OA of different locations according to gender and age from 1990 to 2019 (adapted from [1]). СК – joints of the hands; 1 – women; 2 – men and women; 3 – men

Обширная доказательная база эффективности симптоматических средств замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), которые являются основой терапии ОА и оказывают комплексное симптоматическое, противовоспалительное и структурно-модифицирующее действие, имеется в основном тоже при ОА КС. В связи с этим для практического здравоохранения представляют интерес работы, подтверждающие клинические эффекты этой группы препаратов при других локализациях ОА.

Представляем результаты крупномасштабного многоцентрового проспективного обсервационного исследования, которое проводилось с ноября 2021 г. по декабрь 2022 г. в 163 клинических центрах (58 городов) практически во всех федеральных округах Российской Федерации.

Цель исследования ИСКРА (Исследование: назначение лекарственного препарата Алфлутоп, раствор для инъекций, при остеоартрите в условиях реальной клинической практики) – оценка эффективности препарата Алфлутоп у пациентов с ОА различных локализаций и/или болью в нижней части спины (БНЧС) при наличии или отсутствии коморбидных заболеваний.

Материал и методы. Всего в исследование включено 22 525 пациентов в возрасте 50–72 лет, из них отобрано 2776 лиц с ОА суставов кистей, 6666 с ОА ТБС и 1694 с гене-

рализованной формой ОА. Длительность исследования составила от 20 до 31 дня, число визитов – 2: визит 1 (В1) – начало терапии, визит 2 (В2) – в течение 10 дней после завершения курса лечения. Алфлутоп назначался по 1 мл внутримышечно (в/м) ежедневно №20 или по 2 мл в/м через день №10.

Эффективность терапии определяли по времени наступления клинического эффекта (снижение боли, по мнению пациента), динамике интенсивности боли в анализируемом суставе при движении и/или БНЧС по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), оценке качества жизни по опроснику EQ-5D и общего состояния здоровья (ОСЗП) по ВАШ. Дополнительно изучали приверженность лечению, потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП), удовлетворенность лечением (на основе ВАШ).

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины с достоверным диагнозом ОА КС, и/или ТБС, и/или суставов кистей, согласно критериям ACR (American College Rheumatology), и/или БНЧС; ОА любой рентгенологической стадии по Kellgren–Lawrence (K–L); пациенты, соблюдавшие указания врача и подписавшие информированное согласие. У больных учитывались следующие сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия (АГ), ИБС (стенокардия напряжения, функциональный класс, ФК 1–2), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) Ia–Ib стадии (I–II ФК по

¹Цветной рисунок размещен на сайте журнала mj.ima-press.net

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ОА различных локализаций
Table 1. Clinical characteristics of patients with OA of different localizations

Показатель	ОА суставов кистей (n=2776)	ОА ТБС (n=6666)	Генерализованная форма ОА (n=1694)
Женщины/мужчины, %	82,9/17,1	63,5/36,5	69,7/30,3
Возраст, годы:			
М	62,3	58,4	65,9
Ме [25-й; 75-й перцентили]	63 [56; 70]	59 [50; 67]	67 [60; 72]
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,7 [25; 31,2]	27,1 [24,7; 29,7]	28,4 [25,7; 31,6]
Длительность ОА, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [36; 120]	60 [24; 96]	96 [60; 132]
Боль по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [41; 70]	52 [33; 70]	70 [55; 80]
Рентгенологическая стадия по К–L, %:			
I	18,5	7,1	4
II	59,6	53	50,6
III	21,2	37,6	42,9
IV	0,7	2,3	2,6
Прием НПВП, %	53,6	67,9	79,9
АГ, %	86,5	86,9	89,6
ИБС, %	27,6	33	42,4
ХСН, %	16	15,5	22
Ожирение, %	23,6	32	38
МС, %	26,2	22,6	35,3
СД 2-го типа, %	31,8	30,1	36,2

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

НУНА), СД 2-го типа, компенсированный углеводный обмен, метаболический синдром (МС), установленный в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов 2009 г. [10].

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, которые угрожают жизни больного или ухудшают прогноз основного заболевания, а также делают невозможным проведение клинического исследования).

В первом сообщении нами были представлены данные об эффективности терапии препаратом Алфлутоп в общей популяции пациентов с ОА. В настоящей статье мы проанализировали клиническую эффективность препарата при ОА суставов кистей, ТБС и генерализованной форме заболевания (вовлечение в патологический процесс трех и более групп суставов). Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, пациенты с генерализованным ОА по сравнению с пациентами с локальной формой заболевания были старше, имели большие ИМТ, длительность заболевания и интенсивность боли по ВАШ. У них чаще выявлялись продвинутые рентгенологические стадии заболе-

вания, коморбидные состояния и необходимость в приеме НПВП.

Для статистической обработки данных применяли программное обеспечение Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Выполняли анализ на нормальность распределения переменных с помощью тестов Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и частотный анализ. Использовали методы описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]), а также параметрические (t-тест Стьюдента) и непараметрические (тест Вилкоксона, χ^2) критерии. Для анализа отношений вероятностей в группах рассчитывали относительный риск (ОР) и 95% ДИ. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Эффективность препарата при ОА суставов кистей. Согласно полученным результатам, на фоне одного курса препарата Алфлутоп отмечались значимое снижение интенсивности боли (В1 – 52 [33; 70] и В2 – 14 [2; 30] мм; $p < 0,0001$; рис. 2), улучшение качества жизни по EQ-5D (В1 – 0,59 [0,52; 0,76] и В2 – 0,88 [0,78; 1] балла; $p < 0,0001$; рис. 3) и ОСЗП (В1 – 60 [40; 73] и В2 – 83 [70; 95] мм; $p < 0,0001$; рис. 4). Соответственно, медиана снижения интенсивности боли (по ВАШ) составила 62,3% и ОСЗП (по ВАШ) – 28,6%. Хороший ответ на терапию (уменьшение боли на $> 50\%$; $n = 2674$) получен у 73,5% больных; снижение боли по ВАШ < 40 мм – у 87,6%.

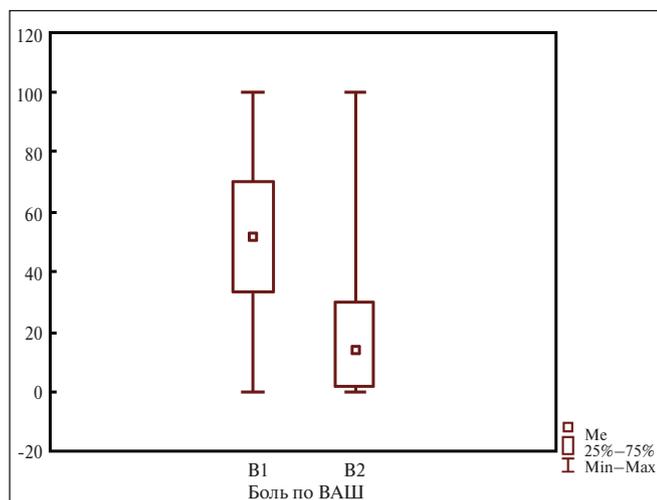


Рис. 2. Динамика интенсивности боли (по ВАШ) при ОА суставов кистей на фоне лечения препаратом Алфлутоп
Fig. 2. Dynamics of pain intensity (VAS) in hand OA during treatment with Alflutop

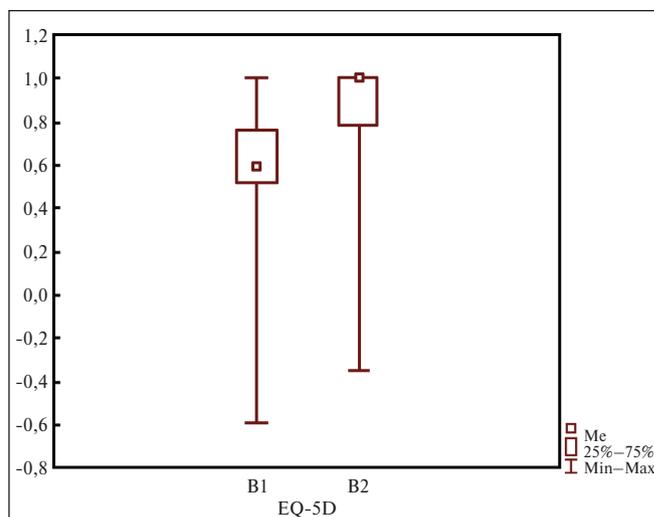


Рис. 3. Динамика EQ-5D при ОА суставов кистей на фоне лечения препаратом Алфлутоп
Fig. 3. Dynamics of EQ-5D in hand OA during treatment with Alflutop

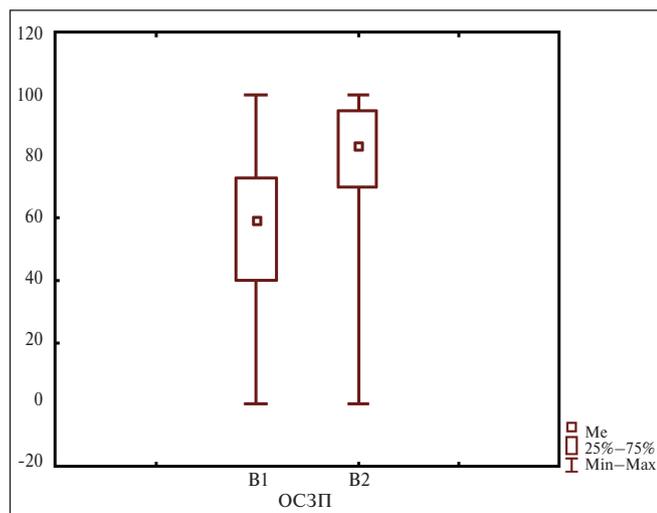


Рис. 4. Динамика ОСЗП (по ВАШ) при ОА суставов кистей на фоне лечения препаратом Алфлутоп
Fig. 4. Dynamics of PGH (according to VAS) in hand OA during treatment with Alflutop

Полученные результаты подтверждают значимое симптоматическое действие препарата: уже на 9-й [5; 10] день терапии пациенты отметили анальгетический эффект. Медиана оценки удовлетворенности лечением составила 90 [70; 100] мм, позитивный эффект терапии, по мнению пациентов, зафиксирован в 98,6% случаев. Выраженное улучшение, которое наблюдалось у большинства пациентов, привело к снижению потребности в НПВП: в начале терапии их получали 53,6% больных, в конце лечения – 49,8% (ОР 1,08 [1,02; 1,14]; $p=0,01$). Обращает на себя внимание высокая приверженность лечению (97,4±9,97%), которая в 95,3% случаев была >80%.

Дополнительно мы провели сравнительный анализ двух групп пациентов. В 1-ю группу включены больные с хорошим эффектом терапии (уменьшение боли >50%; $n=1968$);

во 2-ю – пациенты с менее значимым ответом на лечение ($n=706$). Пациенты 2-й группы были старше, имели большие длительность заболевания, интенсивность боли в кистях, худшие показатели по EQ-5D и ОСЗП (табл. 2). У них чаще диагностировались III и IV рентгенологические стадии ОА, АГ (ОР 1,48; 95% ДИ 1,33–1,65; $p<0,0001$), ИБС (ОР 1,19; 95% ДИ 1,02–1,14; $p<0,0001$), ХСН (ОР 2,03; 95% ДИ 1,65–2,5; $p<0,0001$) и МС (ОР 1,2; 95% ДИ 1,01–1,42; $p=0,04$). В группе не ответивших на терапию преобладали пациенты мужского пола ($p=0,004$), у которых комплаентность составляла <80% (ОР 2,4; 95% ДИ 1,7–3,4; $p<0,0001$).

Таким образом, полученные результаты демонстрируют значительное уменьшение интенсивности боли, улучшение качества жизни и ОСЗП у большинства пациентов с ОА суставов кистей, получивших один курс лечения. Подавляющее число участников исследования отметили эффект препарата. Менее значимый ответ на терапию ассоциировался с мужским полом, возрастом, длительностью ОА, III и IV рентгенологическими стадиями, выраженностью боли, ОСЗП, качеством жизни и наличием сопутствующих заболеваний, низкой комплаентностью.

Эффективность препарата при ОА ТБС. На фоне терапии у большинства пациентов с ОА ТБС существенно улучшилось состояние: медиана интенсивности боли уменьшилась на 57,1% [33,3; 75] – с 60 [41; 70] до 20 [10; 40] мм (рис. 5); ОСЗП – на 40% [14,3; 100] – с 50 [30; 65] до 80 [60; 90] мм (рис. 6). Более половины пациентов (63,6%) имели хороший ответ на терапию – снижение боли при движении $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем.

Высоко оценили результаты терапии 97% больных, оценка удовлетворенности лечением составила 80 [60; 90] мм, начало наступления эффекта – 9 [6; 10] дней. Боль в ТБС <40 мм зарегистрирована в 83,3% случаев. Качество жизни (EQ-5D) также значительно улучшилось: с 0,52 [0,06; 0,69] до 0,8 [0,69; 1,0] балла (рис. 7). Отмечено снижение потребности в НПВП с 67,9 до 64,9% (ОР 1,09; 95 ДИ 1,04–1,15; $p<0,0001$). Важно также указать, что большое число пациентов соблюдали рекомендации врача, в среднем комплаентность

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов, достигших и не достигших 50% снижения боли в суставах кистей
Table 2. Comparative characteristics of patients who did and did not achieve 50% pain reduction in the hand joints

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	58 [49; 65]	62 [53; 70]	<0,0001
Пол, женщины/мужчины, %	82,8/17,2	80/20	0,004
Длительность ОА, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	48 [24; 84]	60 [24; 120]	<0,0001
Рентгенологическая стадия по К–L, %:			
I	18,6	9,2	<0,0001
II	59,6	61,8	
III	21,2	27,5	
IV	0,7	1,5	
ИМТ, кг/м ² , M±SD	27,4±4,2	27,8±4,6	>0,05
Боль по ВАШ, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	50 [30; 70]	60 [40; 70]	<0,0001
EQ-5D, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,59 [0,52; 0,76]	0,59 [0,52; 0,69]	<0,0001
ОСЗП, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	60 [40; 80]	52 [40; 65]	<0,0001
АГ, %	82,5	88,1	<0,0001
ИБС, %	25,7	30,7	<0,0001
ХСН, %	12,1	24,5	<0,0001
СД 2-го типа, %	30,9	34,2	>0,05
МС, %	21,9	28,2	0,04
Комплаентность >80%, %	96,5	91,5	<0,0001

составила 96,34±11,7%. При этом приверженность лечению >80% наблюдалась у 93,2% больных.

Возраст, женский пол, большая длительность заболевания, худшие значения по EQ-5D, III и IV рентгенологические стадии (ОР 1,19; 95% ДИ 1,02–1,14; p<0,0001), наличие ИБС (ОР 1,43; 95% ДИ 1,33–1,55; p<0,0001), ХСН (ОР 1,61; 95% ДИ 1,42–1,83; p<0,0001) и ожирение (ОР 1,09; 95% ДИ 1,01–1,18; p<0,0001), а также более низкая комплаентность

(ОР 1,82; 95% ДИ 1,52–2,18; p<0,0001) ассоциировались с менее значимым ответом на терапию (снижение боли <50%) Алфлутопом при ОА ТБС (n=6442; табл. 3). Значимых различий по другим параметрам не отмечено.

Данные результаты подтверждают, что препарат отличается хорошей эффективностью не только при ОА КС, суставов кистей, но и при поражении ТБС. Использование Алфлутопа существенно уменьшает боль, улучшает качество жизни и

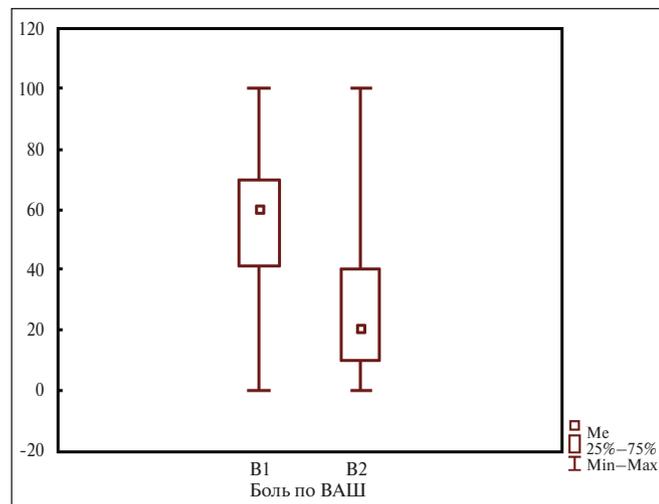


Рис. 5. Динамика интенсивности боли (по ВАШ) при ОА ТБС на фоне лечения препаратом Алфлутоп
Fig. 5. Dynamics of pain intensity (according to VAS) in hip OA during treatment with Alflutop

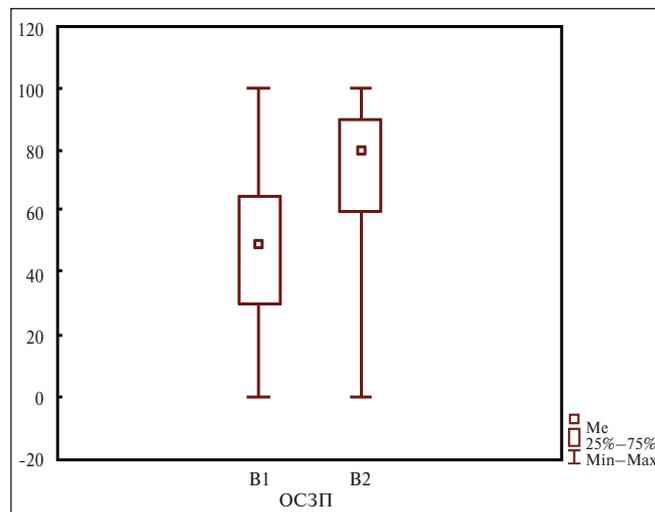


Рис. 6. Динамика ОСЗП (по ВАШ) при ОА ТБС на фоне лечения препаратом Алфлутоп
Fig. 6. Dynamics of PGH (according to VAS) in hip OA during treatment with Alflutop

ОСЗП, снижает потребность в НПВП. Менее значимое уменьшение боли наблюдалось у пациентов более старшего возраста, женского пола, менее приверженных терапии, с III и IV рентгенологическими стадиями ОА, худшим качеством жизни, ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС и ХСН).

Эффективность препарата при генерализованной форме ОА. Особый интерес вызывают данные об эффективности препарата при генерализованной форме ОА. На фоне терапии у пациентов отмечалось статистически значимое снижение интенсивности боли по ВАШ (рис. 8). Так, если исходно медиана уровня боли составляла 70 [55; 80] мм, то на момент В2 – 25 [10; 40] мм ($p < 0,0001$), улучшение – 57,1 [33,3; 75] %.

Выраженная положительная динамика зарегистрирована по EQ-5D (рис. 9) и ОСЗП (рис. 10): соответственно 0,52 [-0,02; 0,59] и 0,76 [0,62; 1,0] балла ($p < 0,0001$); 50 [30; 60] и 80 [60; 90] мм ($p < 0,0001$). На фоне значимого клинического эффекта отмечено снижение потребности в НПВП: в дебюте терапии их принимали 79,9% пациентов, а в конце лечения – 68,3% (ОР 1,17; 95% ДИ 1,12–1,22; $p < 0,0001$). Данные наблюдательного исследования подтверждают высокую приверженность лечению, которая составила $96,7 \pm 11,5\%$, только в 5,9% случаев комплаентность была $< 80\%$. Причины отказа пациентов от лечения не оценивались.

Эффект терапии отмечен у подавляющего большинства пациентов с генерализованной формой ОА – 97,1%, оценка удовлетворенности лечением составила 80 [69; 90] мм, начало наступления эффекта – 9-й [6; 11] день. Если в начале исследования умеренная или интенсивная боль (> 40 мм по ВАШ) наблюдалась у 89,7% больных, то к его завершению – только у 22,5% ($p < 0,0001$). Уменьшение боли $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем зарегистрировано в 64,5% случаев.

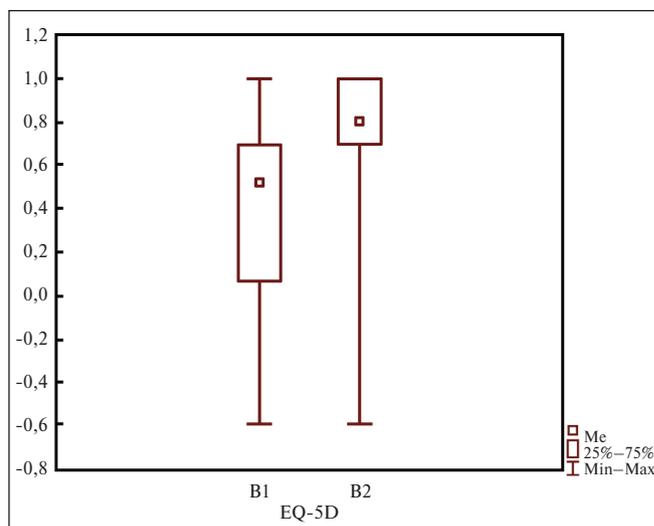


Рис. 7. Динамика EQ-5D при ОА ТБС на фоне лечения препаратом Алфлутон

Fig. 7. Dynamics of EQ-5D in hip OA during treatment with Alflutop

Больные, у которых не достигнут такой симптоматический эффект (2-я группа) были старше, дольше страдали ОА, имели больший ИМТ и худшие показатели по EQ-5D (табл. 4). У них чаще диагностировались III и IV рентгенологические стадии (оценивался наиболее болезненный сустав; ОР 1,32; 95% ДИ 1,19–1,48; $p < 0,0001$), ИБС (ОР 1,21; 95% ДИ 1,07–1,37; $p = 0,003$), ХСН (ОР 1,61; 95% ДИ 1,33–1,95; $p < 0,0001$) и ожирение (ОР 1,4; 95% ДИ 1,23–1,58; $p < 0,0001$). Следует учесть, что пациенты этой группы были менее привержены

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов, достигших и не достигших 50% снижения боли в ТБС
Table 3. Comparative characteristics of patients who achieved and did not achieve 50% reduction in hip pain

Показатель	1-я группа (n=4099)	2-я группа (n=2343)	p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	62 [54; 69]	65 [58; 71]	<0,0001
Пол, женщины/мужчины, %	62,1/37,9	66,5/33,5	0,0005
Длительность ОА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [36; 120]	72 [36; 120]	<0,0001
Рентгенологическая стадия по K-L, %:			
I	8,4	4,3	<0,0001
II	58,8	43,5	
III	31,3	48,4	
IV	1,5	3,8	
ИМТ, кг/м ² , M±SD	28,4±4,9	28,4±5,1	>0,05
Боль по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [40; 74]	60 [50; 70]	>0,05
EQ-5D, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,52 [0,08; 0,69]	0,52 [-0,02; 0,62]	<0,0001
ОСЗП, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	50 [30; 70]	50 [40; 60]	>0,05
ИБС, %	28,1	40,3	<0,0001
ХСН, %	12,6	20,4	<0,0001
СД 2-го типа, %	30,8	28,3	>0,05
Ожирение, %	30,6	33,4	0,02
Комплаентность >80%, %	94,6	90,3	<0,0001

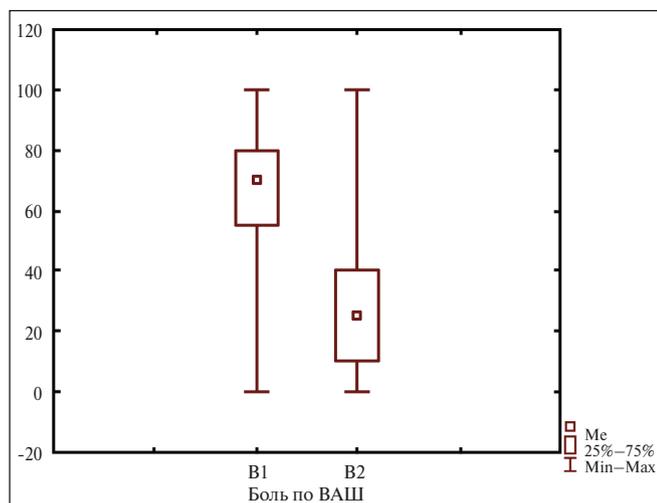


Рис. 8. Динамика интенсивности боли (по ВАШ) при генерализованной форме ОА на фоне лечения препаратом Алфлутоп
Fig. 8. Dynamics of pain intensity (according to VAS) in generalized form of OA during treatment with Alflutop

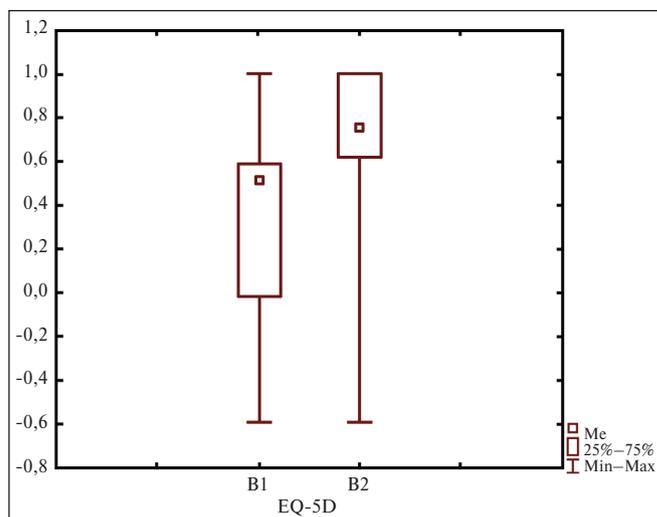


Рис. 9. Динамика EQ-5D при генерализованной форме ОА на фоне лечения препаратом Алфлутоп
Fig. 9. Dynamics of EQ-5D in the generalized form of OA during treatment with Alflutop

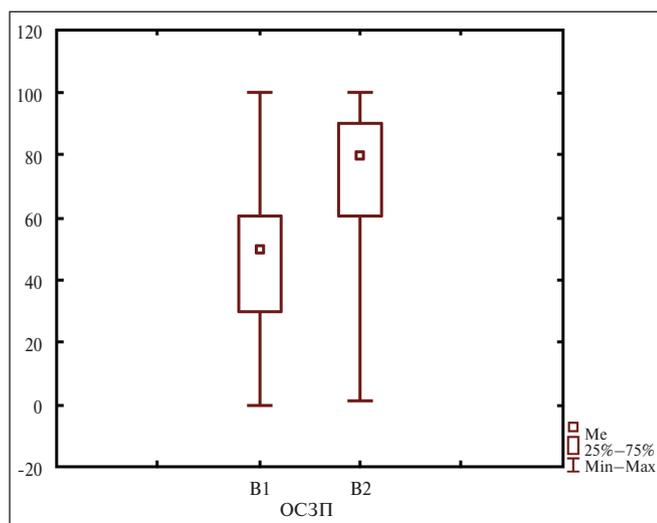


Рис. 10. Динамика ОСЗП (по ВАШ) при генерализованной форме ОА на фоне лечения препаратом Алфлутоп
Fig. 10. Dynamics of PGH (according to VAS) in the generalized form of OA during treatment with Alflutop

лечению (ОР 2,3; 95% ДИ 1,56–3,38; $p < 0,0001$), среди них преобладали лица женского пола (ОР 1,08; 95% ДИ 1,02–1,16; $p = 0,02$).

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали значительный клинический эффект препарата Алфлутоп и при генерализованной форме заболевания. Большинство пациентов были удовлетворены лечением на фоне одного курса терапии: отмечено значимое снижение интенсивности боли, а также улучшение ОСЗП и качества жизни. Женский пол, возраст, высокий ИМТ, большая длительность заболевания, меньшая приверженность терапии, худшее качество жизни, III и IV рентгенологические стадии ОА, наличие сопутствующих заболеваний (ожирение, ИБС, ХСН) ассоциировались $< 50\%$ уменьшением боли на фоне терапии.

Обсуждение. Алфлутоп в течение почти трех десятилетий активно применяется при лечении ОА как в России, так и в других странах. Препарат производится на территории Евросоюза по стандартам надлежащей производственной практики. За минувшие годы были опубликованы результаты более 40 работ, преимущественно рандомизированных клинических исследований, выполненных на хорошем методическом уровне (контрольные группы, длительные наблюдения, использование современных подходов оценки результатов лечения, инструментальных и лабораторных методов и пр.).

В частности, в обзоре А.Е. Каратеева [11] были проанализированы 37 клинических исследований ($n = 3676$), в которых доказано статистически значимое уменьшение боли по ВАШ или индексу WOMAC в среднем на 43,1% (с 25 до 58,6%) уже после первого курса лечения Алфлутопом. Во всех работах отмечены его высокая безопасность, отсутствие серьезных неблагоприятных явлений, в том числе при многолетнем использовании и наличии сопутствующих заболеваний [11–13]. Проводились также слепые плацебо-контролируемые рандомизированные исследования, подтвердившие не только анальгетический и противовоспалительный, но и структурно-модифицирующий эффект препарата при ОА КС [14, 15].

Вместе с тем, несмотря на обширную доказательную базу (только в Elibrary размещено 146 ссылок на статьи, в которых в аннотации или ключевых словах указан Алфлутоп), сегодня имеются единичные сведения об эффективности этого препарата при поражении ТБС и/или мелких суставов кистей – большинство представленных работ выполнено у пациентов с ОА КС и/или неспецифической болью в спине.

Первое упоминание об использовании Алфлутопа при ОА ТБС и/или узелковой форме заболевания относится к 2004 г.: в 12-месячном исследовании Г.В. Лукиной и соавт. [16] изучалась эффективность применения разных схем препарата при ОА различных локализаций. В 1-ю группу ($n = 15$) были включены пациенты преимущественно с узелковой формой ОА и/или ОА ТБС, которые получили два курса лечения (в/м введение по 1 мл в день в течение 3 нед), во

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов, достигших и не достигших 50% снижения боли при генерализованной форме ОА
Table 4. Comparative characteristics of patients who achieved and did not achieve 50% pain reduction in the generalized form of OA

Показатель	1-я группа (n=1043)	2-я группа (n=573)	p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	65 [59; 71]	68 [62; 74]	<0,0001
Пол, женщины/мужчины, %	67,8/32,2	73,5/26,5	0,02
Длительность ОА, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	84 [60; 120]	120 [60; 180]	<0,0001
Рентгенологическая стадия по K-L, %:			
I	5,3	1,2	<0,0001
II	54,5	45,5	
III	38	49,9	
IV	2,2	3,4	
ИМТ, кг/м ² , M±SD	28,4±4,5	29,9±5,3	<0,0001
Боль по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	70 [53; 80]	70 [60; 80]	>0,05
EQ-5D, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,52 [0,06; 0,59]	0,52 [-0,07; 0,59]	<0,0001
ОСЗП, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	50 [30; 60]	50 [30; 60]	>0,05
ИБС, %	38,4	46,5	0,003
ХСН, %	17,7	28,5	<0,0001
СД 2-го типа, %	35,8	36,2	>0,05
Ожирение, %	32,8	45,8	<0,0001
Комплаентность >80%, %	95,9	90,1	<0,0001

2-ю и 3-ю (n=30) – пациенты с ОА КС, которым назначалось комбинированное внутрисуставное и в/м введение. Авторы отметили существенное и значимое снижение интенсивности боли и улучшение функции в анализируемых суставах во всех группах. В частности, в 1-й группе после первого курса терапии положительный эффект наблюдался в 80% случаях, после второго – в 78%.

В недавно опубликованной работе Л.В. Васильевой и соавт. [17] оценивались эффективность и безопасность препарата Алфлутоп у 130 женщин с достоверным диагнозом ОА суставов кистей по критериям ACR с наличием узелков Гебердена. Больные были распределены в две группы: в 1-й (n=66) назначали один курс препарата Алфлутоп по 2,0 мл в/м через день №10; во 2-й (n=64) – диациреин перорально и НПВП в/м. Применение Алфлутопа характеризовалось более выраженным анальгетическим действием по сравнению с группой сравнения: наблюдалось уменьшение боли при пальпации с 62,5 [60,3; 64,7] до 32,9 [30,1; 34,8] мм (p<0,0010) и с 64,1 [61,4; 66,7] до 49,8 [48,4; 51,2] мм (p>0,05) соответственно. Кроме того, только в 1-й группе отмечалось значимое уменьшение времени утренней скованности (p<0,01). Учитывая полученные данные, авторы рекомендовали применение биоактивного концентрата из мелких морских рыб в терапии узелковой формы ОА.

Вместе с тем имеющиеся данные исследований Алфлутопа при поражении суставов кистей неоднозначны, что не позволяет в полной мере судить о его эффективности. Именно поэтому так важно было оценить результаты терапии Алфлутопом при ОА суставов кистей в масштабном наблюдательном многоцентровом исследовании.

В нашей работе при изучении 2776 больных ОА данной локализации позитивный эффект терапии, по мнению паци-

ентов, был зафиксирован в 98,6% случаев. При этом на фоне одного курса терапии отмечено не только значимое уменьшение боли по ВАШ при движении в кистях, улучшение ОСЗП, но и высокие показатели качества жизни по опроснику EQ-5D. Важно указать также на быстрое развитие обезболивающего эффекта – в среднем на 9-е сутки после начала терапии.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что мужской пол, пожилой возраст, длительный анамнез ОА, III и IV рентгенологические стадии, интенсивная боль, худшие показатели по оценкам ОСЗП и EQ-5D, наличие сопутствующих заболеваний (АГ, ИБС, ХСН и МС) и более низкая комплаентность могут стать факторами, препятствующими достижению значимого ответа на терапию, что необходимо учитывать при ведении этих пациентов.

Подтверждением эффективности Алфлутопа при ОА ТБС являются результаты работы М.И. Удовики [18]. В этом исследовании оценивались эффективность и безопасность 10 в/м инъекций препарата по 2,0 мл через день у пациентов с ОА КС (n=28) и ТБС (n=18). Было продемонстрировано, что у этих пациентов один курс терапии обеспечивает снижение боли по ВАШ и улучшение индекса Лекена (p=0,0001). Также отмечено значимое сокращение потребности в НПВП, что отражает анальгетический эффект препарата.

В нашем масштабном наблюдательном исследовании был выявлен хороший терапевтический потенциал Алфлутопа и при ОА ТБС (n=6666): зарегистрировано существенное снижение боли, улучшение ОСЗП и качества жизни у большинства пациентов. Менее выраженный клинический ответ (снижение боли ≤50%) ассоциировался с более старшим возрастом, наличием III–IV рентгенологической стадии заболевания, худшим качеством жизни, наличием ожирения, ИБС и ХСН, женским полом и низкой комплаентностью.

Таким образом, пожилой возраст, более тяжелые рентгенологические проявления ОА, низкие показатели качества жизни и комплаентности, сопутствующая патология определяли меньший эффект проводимой терапии при ОА суставов кистей и ТБС. Помимо этого, при ОА суставов кистей играли роль высокие значения боли и худшие показатели ОСЗП по ВАШ. Выявлены и гендерные различия: при ОА ТБС менее успешный результат чаще наблюдался у женщин, при ОА кистей – у мужчин. Полученные данные представляют несомненный интерес для практикующих врачей, так как влияние на модифицируемые факторы сможет повысить эффективность терапии ОА этих локализаций.

Несомненный интерес вызывают работы, в которых изучалась эффективность Алфлутопа при генерализованной форме заболевания, когда в патологический процесс вовлекается несколько групп суставов и у пациентов имеются выраженные функциональные ограничения [19]. В частности, в Северо-Стаффордширском проекте по ОА (North Staffordshire OA Project, n=18 474) было продемонстрировано, что при увеличении количества пораженных суставов повышается риск инвалидизации больных [20].

Несмотря на широкое распространение генерализованного ОА, он остается недостаточно изученным. Не решены вопросы терминологии этой формы ОА. Для его обозначения в зарубежной литературе в качестве синонимов часто используются такие термины, как «генерализованный», «полиартикулярный», «множественный», «многосуставной» и др. Так, в руководстве OARSI (Osteoarthritis Research Society International) 2019 г. представлены рекомендации по лечению «полиартикулярного» варианта ОА [8]. T.R. Gulló и соавт. [19], которые проанализировали в базе данных MEDLINE статьи с 2012 по 2017 г., посвященные вопросам терминологии, установили, что наиболее часто употребляемым термином в зарубежной литературе был «множественный» ОА суставов.

Нет и общепринятой дефиниции данной формы заболевания. В настоящее время в литературе можно встретить как минимум шесть определений, позволяющих идентифицировать генерализованный ОА, причем все они существенно отличаются друг от друга по характеристике локализации процесса и количеству пораженных суставов [19]. Одни авторы считают, что об этой форме болезни можно говорить при поражении 2 суставов, другие – 3, третьи – 5. Причем нет строгих требований к подсчету: речь идет о суммарном количестве пораженных суставов или о группах суставов.

Таким образом, разработка общепринятых критериев, позволяющих идентифицировать генерализованную форму ОА, является необходимым условием для дальнейшего улучшения его диагностики и лечения.

В нашей работе генерализованная форма ОА диагностировалась при вовлечении в патологический процесс ≥ 3 групп суставов. Учитывались следующие локализации: КС, ТБС, позвоночник, кисти (запястно-пястный сустав I пальца, дистальные и проксимальные межфаланговые суставы). Данная форма заболевания регистрировалась в 7,7% случаев (n=1694) и характеризовалась, в отличие от локального ОА, более тяжелыми клиническими и рентгенологическими проявлениями. Важно подчеркнуть, что генерализованный ОА ассоциировался с возрастом пациентов и количеством сопутствующих заболеваний.

Согласно полученным данным, Алфлутоп оказался эффективным при генерализованной форме ОА – значимое клиническое улучшение отмечено у 97,1% пациентов. Уменьшение боли $\geq 50\%$ по сравнению с исходным было выявлено почти в 65% наблюдений, что свидетельствует о выраженном клиническом эффекте препарата при этой форме заболевания. Меньшая удовлетворенность лечением боли была связана с возрастом, женским полом, высоким ИМТ, длительным анамнезом ОА, продвинутыми рентгенологическими стадиями, худшими показателями качества жизни и комплаентности, коморбидностью, что необходимо учитывать при ведении таких пациентов.

Заключение. Алфлутоп является действенным средством лечения как локальных форм, так и генерализованного ОА. Препарат позволяет успешно контролировать боль при ОА различных локализаций, что приводит к улучшению качества жизни и ОСЗП, в том числе у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями. На фоне терапии Алфлутопом значимо снижается потребность в НПВП, а следовательно, и риск развития угрожающих неблагоприятных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек. Полученные результаты применения препарата при ОА ТБС, суставов кистей и генерализованной форме свидетельствуют о целесообразности его широкого использования в реальной клинической практике. Кроме того, учет и коррекция факторов, ассоциирующихся с менее выраженным анальгетическим действием Алфлутопа, позволит в целом улучшить эффективность терапии ОА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Long H, Liu Q, Yin H, et al. Prevalence Trends of Site-Specific Osteoarthritis From 1990 to 2019: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Jul;74(7):1172-1183. doi: 10.1002/art.42089.
- Ackerman IN, Buchbinder R, March L. Global Burden of Disease Study 2019: an opportunity to understand the growing prevalence and impact of hip, knee, hand and other osteoarthritis in Australia. *Intern Med J.* 2022 Sep 16. doi: 10.1111/imj.15933. Online ahead of print.
- Wan J, Qian X, He Z, et al. Epidemiological trends of hand osteoarthritis from 1990 to 2019: Estimates from the 2019 Global Burden of Disease study. *Front Med (Lausanne).* 2022 Dec 12;9:922321. doi: 10.3389/fmed.2022.922321. eCollection 2022.
- 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):1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2020. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
- Алексеева ЛИ, Таскина ЕА., Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9-21. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(2):9-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
- Kolasinski LS, Neogi T, Hochberg CM, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand,

- Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Feb;72(2):149-162. doi: 10.1002/acr.24131. Epub 2020 Jan 6.
8. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov; 27(11):1578-1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3.
9. Nelson AE, Smith MW, Golightly YM, Jordan JM. "Generalized osteoarthritis": a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Jun; 43(6):713-20. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.12.007. Epub 2013 Dec 31.
10. Диагностика и лечение метаболического синдрома. В кн.: Сборник национальных клинических рекомендаций. Москва: Силицей-Полиграф; 2009. С. 106-143. [Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. In: *Sbornik natsional'nykh klinicheskikh rekomendatsii* [Collection of National Clinical Recommendations]. Moscow: Silitsiya-Poligraf; 2009. P. 106-143].
11. 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.
12. Мальшенко ОС, Таскина ЕА, Раскина ТА и др. Оценка безопасности биоактивного концентрата мелких морских рыб у пациентов старческого возраста с остеоартритом коленного сустава и высокой коморбидностью. Терапия. 2023;9(3):148-155. [Malyshenko OS, Taskina EA, Raskina TA, et al. Safety assessment of bioactive concentrate of small sea fish in elderly patients with osteoarthritis of the knee joint and high comorbidity. *Terapiya*. 2023;9(3):148-155. (In Russ.)].
13. Шарапова ЕП, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 2: оценка безопасности препарата при различных схемах применения. Современная ревматология. 2020;14(1):67-73. [Sharapova EP, Alekseeva LI, Taskina EA, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 2: Evaluation of the efficacy of the drug in different use regimens. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):67-73 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-67-73
14. 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):532-538. [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 osteoarthrosis. Communication 1. Evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2013;51(5):532-538. (In Russ.)].
15. 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 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 Revmatologia*. 2014; 52(2):174-177. (In Russ.)].
16. Лукина ГВ, Сигидин ЯА, Чичасова НВ. Алфлутоп в терапии остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2004;(3):52-4. [Lukina GV, Sigidin YaA, Chichasova NV. Alflutop in the treatment of osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004; (3):52-4. (In Russ.)].
17. Васильева ЛВ, Евстратова ЕФ, Суслова ЕЮ, Гостева ЕВ. Роль хондропротекторов в коррекции болевого синдрома у больных остеоартритом суставов кистей с узелками Гебердена. Фарматека. 2022; 29(13):87-90. [Vasil'eva LV, Evstratova EF, Suslova EYu, Gosteva EV. The role of chondroprotectors in the correction of pain syndrome in patients with osteoarthritis of the joints of the hands with Geberden nodules. *Farmateka*. 2022; 29(13):87-90. (In Russ.)].
18. Удовика МИ. Эффективность Алфлутопа в терапии остеоартрита коленных и тазобедренных суставов в амбулаторной клинической практике. Поликлиника. 2021;(5):75-78. [Udovika MI. The effectiveness of Alflutop in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip joints in outpatient clinical practice. *Poliklinika*. 2021;(5):75-78. (In Russ.)].
19. Gullo TR, Golightly YM, Cleveland RJ, et al. Defining multiple joint osteoarthritis, its frequency and impact in a community-based cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Jun; 48(6):950-957. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.001.
20. Thomas E, Peat G, Croft P. Defining and mapping the person with osteoarthritis for population studies and public health. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Feb;53(2):338-45. doi: 10.1093/rheumatology/ket346. Epub 2013 Oct 29.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.06.2023/27.07.2023/30.07.2023

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 investigation has been conducted within scientific research topic as a part of 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.

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

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>