

Клиническая эффективность и профиль безопасности Алфлутопа в комплексной терапии хронических дорсопатий пояснично-крестцовой локализации: систематический обзор и метаанализ

С. А. Живолупов¹, д-р мед. наук, профессор, врач-невролог высшей категории, полковник медицинской службы;

И. Н. Самарцев¹, д-р мед. наук, старший преподаватель кафедры нервных болезней;

А. А. Смирнова², врач-невролог;

Е. В. Яковлев^{2,3,4}, канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой психофизиологии; доцент кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины; заведующий амбулаторно-поликлиническим отделением № 2, врач-невролог высшей категории.

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия.

² Медицинский центр АО «Адмиралтейские верфи», Санкт-Петербург, Россия.

³ Институт прикладного психоанализа и психологии Университета при Межпарламентской Ассамблее ЕврАзЭС, Санкт-Петербург, Россия.

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Цель исследования: оценка клинической эффективности и безопасности применения Алфлутопа в составе комплексной фармакотерапии хронической дорсопатии пояснично-крестцовой локализации у взрослых пациентов в сравнении со стандартным лечением нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Материалы и методы. Поиск литературы проводился в электронных базах PubMed и eLIBRARY.RU (2000–2023 гг.) с включением проспективных рандомизированных (РКИ), а также проспективных или ретроспективных нерандомизированных клинических исследований (неРКИ). Оценка риска систематической ошибки проводилась при помощи онлайн-инструмента robvis (<https://mcguinlu.shinyapps.io/robvis>), статистическая обработка данных выполнялась в онлайн-программе Cochrane RevMan (<https://revman.cochrane.org>).

Результаты. Для создания систематического обзора было отобрано и включено 11 исследований, с низким или умеренным риском систематической ошибки, и, в целом, описывающих статистически значимые показатели эффективности использования лекарственного препарата Алфлутоп в режиме монотерапии или комбинированной терапии в сравнении с плацебо или приемом НПВП (курсом или по требованию).

В 9 исследованиях, где отслеживалась безопасность применения препарата, не было зафиксировано ни одного серьезного нежелательного явления (НЯ) и ни одного досрочного прекращения участия в исследовании по причине развития НЯ. Последние исследования, касающиеся эффективности и безопасности Алфлутопа при хронических дорсопатиях, проведены на территории Российской Федерации и Беларуси.

Метаанализ РКИ с низким риском предвзятости показал большую вероятность полного купирования болевого синдрома в 90-дневный срок от начала терапии при добавлении Алфлутопа в курсовой дозе 20 мл к традиционной терапии НПВП в фиксированных дозах в сравнении со стандартным режимом курсового приема НПВП с высокой величиной эффекта (ОР 4,89; 95 % ДИ 1,13–21,24; $p = 0,03$).

Выводы. Включение лекарственного препарата Алфлутоп в схему комплексной терапии пациентов с хронической дорсопатией пояснично-крестцовой локализации является безопасным и повышает вероятность полного купирования боли в сравнении со стандартной монотерапией НПВП.

Ключевые слова: хроническая дорсопатия, боль в нижней части спины, хондропротекторы, Алфлутоп, SYSADOA, лечение дорсопатий.

ВВЕДЕНИЕ

В современной медицине наблюдается качественный новый этап развития, с одной стороны, связанный с широким внедрением принципов доказательности во все аспекты оказания медицинской помощи населению на основе разработки транснациональных клинических рекомендаций и стандартов терапии тех или иных заболеваний, метаанализа клинических исследований (КИ); с другой стороны, ориентированный на безопасность терапии для ограничения частоты встречаемости ятрогений.

Тем не менее, в настоящее время к препаратам первой линии относят нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые ежедневно в мире используют более 30 млн человек, причем 40 % из них старше 60 лет (коморбидные пациенты!). Это объясняется отчасти их доступностью (относятся к безрецептурным лекарственным средствам), кроме того, большое значение имеет недостаточная осведомленность пациентов и врачей о рисках, связанных с бесконтрольным применением этих препаратов, среди которых наиболее значимыми являются сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные побочные эффекты [5]. Но это только часть проблемы; во-первых, как показал метаанализ da C Menezes Costa с соавт., в который вошли 15 когортных исследований (3316 больных), выявлена достоверная закономерность: большинство эпизодов острой боли при дорсопатиях проходят существенно через 6–12 недель, большая часть больных выздоравливает [6]; во-вторых, наблюдение 669 коморбидных пациентов в возрасте > 55 лет с жалобами на боль в нижней части спины (БНЧС) в течение 3-х месяцев выявило связь между использованием обезболивающих препаратов и исходами (интенсивность боли и качество жизни пациентов по шкале Роланда-Морриса): потребители обезболивающих лекарств имели

более высокую интенсивность боли и большие показатели инвалидизации по сравнению с теми, кто их не употреблял [8].

В связи с этим назрела необходимость пересмотра существующих стратегий лечения дорсопатий, идентификации патогенетических форм дорсопатий и использования концепции адьювантных анальгетиков (АА). Линейка АА на сегодняшний день достаточно широкая; это хондропротекторы, миорелаксанты, витамины группы В, ингибиторы холинэстеразы, антиконвульсанты и антидепрессанты [5]. Особого внимания заслуживают хондропротекторы, поскольку за счет структурно-модифицирующего эффекта они замедляют или, в отдельных случаях, снижают прогрессирование дегенеративно-дистрофических изменений тканей позвоночника, что способствует снижению уровня боли.

В последние годы интерес к изучению терапевтической эффективности хондропротекторов или, иначе говоря, медленнодействующих препаратов SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis) значительно возрос, о чем свидетельствует метаанализ, проведенный Zhu X. с соавт. [9]. В данном исследовании контрольными точками эффективности SYSADOA (хондроитина сульфат и глюкозамин) на модели остеоартрита тазобедренного и коленного суставов были: интенсивность боли (7127 пациентов), физические функции (6667 больных), тугоподвижность пораженных суставов (4079 пациентов) и безопасность. В результате было обнаружено, что пероральный прием хондроитина в рекомендованных дозировках более эффективен, чем плацебо для облегчения болевого синдрома и улучшения физической функции суставов; по сравнению с плацебо глюкозамин показал значительное превосходство по уменьшению тугоподвижности суставов; при этом обе лекарственные формы обладали хорошим профилем безопасности.

Учитывая сходства патоморфологии, эти данные можно экстраполировать и на межпозвоночные суставы. Крайне важна оценка эффективности SYSADOA в комплексной терапии дорсопатий; тем более исследований такого рода в мировой научной литературе гораздо меньше, чем исследований с остеоартритом (остеоартрозом) крупных суставов. Особенно это касается инъекционных форм SYSADOA, поскольку их применение позволяет добиться положительных результатов в более короткие сроки, что не только свидетельствует об эффективности препарата, но и позволяет облегчить организацию и проведение РКИ за счет уменьшения их срока. В сравнении с другими инъекционными хондропротекторами препарат Алфлутоп имеет убедительную доказательную базу, в том числе и наблюдательных исследований [10, 11].

За последние 20 лет начали появляться исследования, оценивающие клиническую эффективность и безопасность применения Алфлутопа в лечении дорсопатий. Первые публикации, посвященные этой теме, датированы 2004 годом. На момент написания данного систематического обзора и метаанализа (август 2023 г.) в международном проспективном реестре систематических обзоров PROSPERO не было зарегистрировано

ни одного протокола по оценке эффективности препарата Алфлутоп в лечении дорсопатий.

Целью данного исследования была оценка клинической эффективности и безопасности применения Алфлутопа в составе комплексной терапии хронической дорсопатии пояснично-крестцовой локализации у взрослых пациентов, в сравнении со стандартным лечением НПВП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск и отбор публикаций

Данный систематический обзор и метаанализ были проведены согласно требованиям отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA — Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [12].

Критерии включения в систематический обзор, сформулированные согласно стратегии PICOS (patient, population or problem [P]; intervention [I]; comparison [C]; outcomes [O] and study design [S]), представлены в табл. 1.

С учетом гетерогенности дизайна исследований, различий в презентации полученных данных, с целью повышения качества статистического анализа, критерии включения в метаанализ были изменены (табл. 2).

Таблица 1. Критерии включения в систематический обзор.

PICOS	Критерии включения в систематический обзор
Пациенты	Взрослые пациенты (возраст ≥ 18 лет) с наличием дорсопатии пояснично-крестцовой локализации в стадии обострения
Вмешательство	Применение Алфлутопа внутримышечно или паравертебрально изолированно или в комбинации с НПВП
Сравнение	Отсутствие контроля; плацебо-контроль или прием НПВП курсом или по требованию
Результаты	Снижение интенсивности болевого синдрома (по ВАШ или сходным шкалам), оценка качества жизни пациентов и иных параметров, связанных с наличием болевого синдрома, частота развития и характеристика нежелательных побочных явлений
Дизайн исследования	Проспективное РКИ или проспективное / ретроспективное неРКИ

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ВАШ — визуально-аналоговая шкала; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; неРКИ — нерандомизированное клиническое исследование.

Таблица 2. Критерии включения в метаанализ.

PICOS	Критерии включения в метаанализ
Пациенты	Взрослые пациенты (возраст ≥ 18 лет) с наличием дорсопатии пояснично-крестцовой локализации в стадии обострения
Вмешательство	Применение Алфлутопа внутримышечно изолированно или в комбинации с НПВП
Сравнение	Прием НПВП в фиксированных дозах
Результаты	Достижение полного купирования болей по данным ВАШ
Дизайн исследования	Только РКИ

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ВАШ — визуально-аналоговая шкала; РКИ — рандомизированное клиническое исследование.

Поиск литературы проводился в электронных базах PubMed и eLIBRARY.RU (2000–2023 гг.) с использованием терминов: «лечение дорсопатий», «хондропротекторы», «Алфлутоп» на русском языке и «dorsopathy», «chondroprotectors», «alflutop» на английском языке. Последний поиск производился 5 августа 2023 г. Рассматривались публикации в рецензируемых медицинских научных журналах на русском и английском языках, из которых были исключены тезисы конференций, протоколы заседаний, клинические случаи, литературные обзоры — по причине несоответствия цели поиска.

Оценка риска систематической ошибки отобранных исследований проводилась с использованием критериев руководства Кокрановского общества по составлению систематических обзоров (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions) [13].

Ввиду того, что в отобранные исследования вошли как РКИ, так и неРКИ, то для оценки величины риска смещений были созданы 2 чек-листа. Соответственно для РКИ величина риска смещений оценивалась по 5 доменам (RoB 2 [Risk-Of-Bias 2]):

- 1) предвзятость, возникающая в результате процесса рандомизации;
- 2) предвзятость из-за отклонений от запланированных вмешательств;
- 3) предвзятость из-за отсутствия данных о результатах;
- 4) предвзятость в оценке результата;
- 5) предвзятость в отчетности.

Для неРКИ контрольный список состоял из 7 ключевых пунктов (ROBINS-I [Risk Of Bias In Non-randomized Studies I]):

- 1) предвзятость конфаундинга;
- 2) ошибка отбора участников исследования;
- 3) ошибка классификации воздействий;
- 4) предвзятость, связанная с отклонением от намеченного вмешательства;
- 5) ошибка пропуска данных;
- 6) предвзятость из-за ошибки измерения результатов;
- 7) предвзятость в представлении результатов.

В итоге каждой публикации была вынесена общая оценка риска предвзятости. Для создания графиков риска систематической ошибки использовался инструмент robvis, находящийся в открытом доступе в сети Интернет (<https://mcguinlu.shinyapps.io/robvis/>) [14].

Поиск, отбор исследований, извлечение и оценка качества данных были выполнены независимо двумя авторами и проверены третьим и четвертым авторами в случае разногласий. Разногласия были разрешены консенсусом.

Метаанализ

На этапе планирования метаанализа предполагалось провести оценку величины эффекта добавления Алфлутопа к стандартной терапии НПВП по параметру интенсивности болевого синдрома (по ВАШ) в сравнении со стандартным курсом НПВП.

В качестве конечной точки было предложено рассмотреть достижение полного купирования болевого синдрома через 90 дней от начала терапии. Опубликованные в результатах исследований порядковые переменные, являющиеся значениями субъективной оценки интенсивности болевого синдрома по ВАШ, были трансформированы в дихотомические (бинарные) переменные для оценки разности эффектов в виде относительного риска (ОР) (relative risk, или risk ratio — RR) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Событие «полный регресс болей» наблюдалось в случае оценки интенсивности боли пациентом по ВАШ от 0 до 4 мм, согласно рекомендациям Hawker GA et al. [15].

Статистическая обработка данных выполнялась в онлайн-программе Cochrane RevMan, находящейся в открытом доступе в сети Интернет (<https://revman.cochrane.org>).

Результаты метаанализа представлялись в виде лесовидного графика (forest plot). Оценка статистической гетерогенности выполнялась с использованием критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2) и индекса гетерогенности I^2 . Метаанализ проводился с использованием модели фиксированного эффекта (Fixed) с учетом отсутствия статистически значимой гетерогенности ($p \geq 0,10$ в тесте χ^2 и $I^2 \leq 40$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты поиска и отбора публикаций. 11 исследований были отобраны для систематического обзора (рис. 1).

Характеристика отобранных публикаций. Общее количество пациентов, принимавших участие в рассматриваемых исследованиях, составило 419 человек. Продолжительность наблюдения за пациентами составила от 1 [17] до 60 [21] месяцев; что дает возможность судить о краткосрочных и долгосрочных эффектах Алфлутопа при его применении у больных с дорсопатиями. Длительность исследования варьировалась и составляла: два [19], три [22–26], четыре [16] и до 24 месяцев [20].

Общая характеристика исследований, включенных в систематический обзор, представлена в табл. 3.

Как следует из анализа данных, представленных в табл. 3, наибольшее количество исследований было посвящено изучению терапевтической эффективности Алфлутопа при дорсопатиях пояснично-крестцовой локализации; хотя в работах использовались

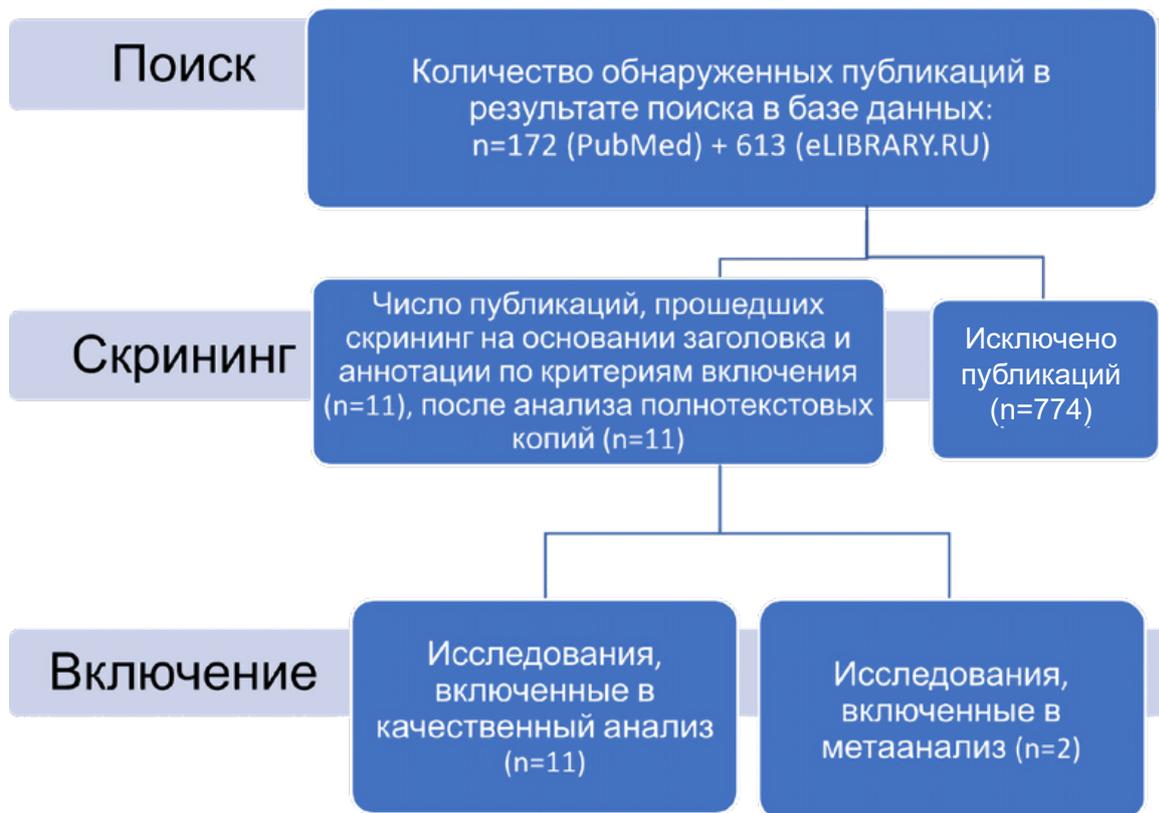


Рис. 1. Блок-схема отбора литературы в соответствии с принципами PRISMA.

разные термины: «хроническая вертеброгенная люмбоишалгия» [16, 20, 25], «хроническая боль в нижней части спины» [19, 22, 23, 24], «хроническая люмбагия» [18], «дорсопатия пояснично-крестцовой локализации» [26]. В нескольких исследованиях изу-

чались больные с болевым синдромом, выходящим за пределы пояснично-крестцового отдела: «вертеброгенные мышечно-тонические болевые проявления в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника в стадии обострения, обусловленные

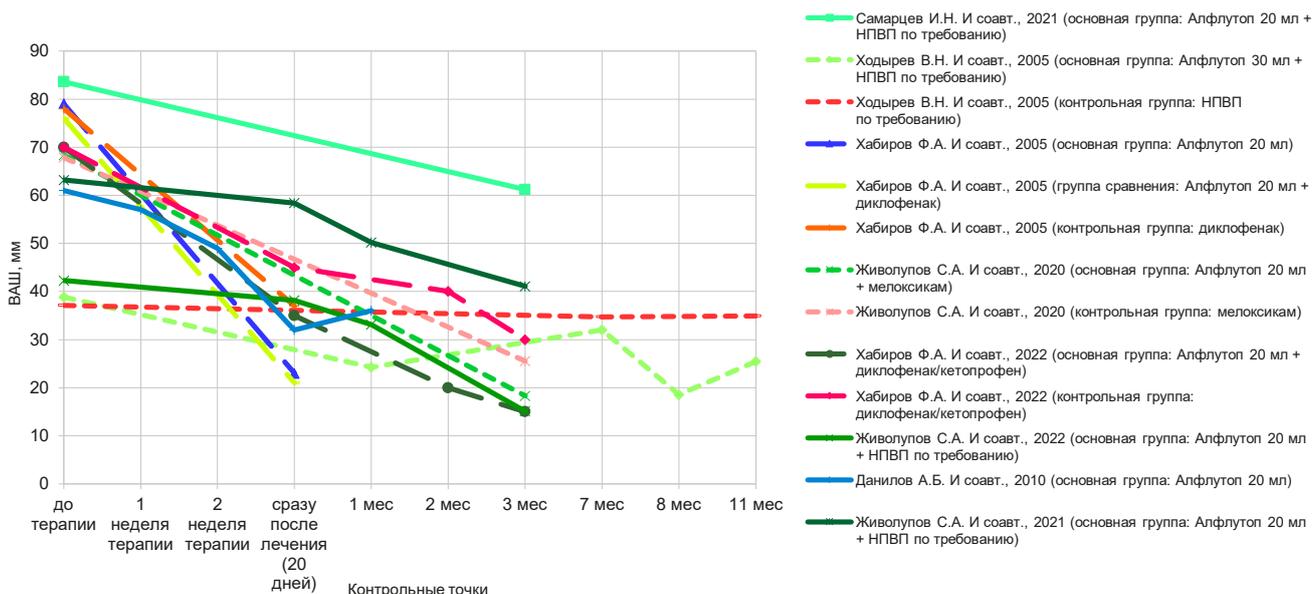


Рис. 2. Динамика изменения интенсивности болевого синдрома (ВАШ, мм, 0–100).

Синим цветом выделены группы пациентов, получавших только Алфлутоп (курсовая доза); зеленым — Алфлутоп и НПВП курсом или по требованию; красным — только НПВП курсом или по требованию. При фиксированных курсовых дозах НПВП указано наименование применяемого препарата.

Таблица 3. Характеристика исследований, включенных в систематический обзор и метаанализ (*обозначены исследования, включенные в метаанализ).

Источник	Тип исследования	Наименование верифицированной патологии	Длительность обострения на момент включения пациента в исследование	Длительность наблюдения, дни	Контролируемые параметры				Побочные явления
					ВАШ +/-	SBI +/-	DN4 +/-	Опросник Роланда-Морриса	
Левин О. С. и соавт., 2004 [16]	РКИ	хроническая люмбагоишалгия	≥ 1 мес	4 мес	—	—	—	—	При введении Алфлутопа и плацебо частота побочных эффектов не различалась (16 %, 17 %, соответственно): болезненность в месте инъекции, головная боль, головокружение, общее недомогание
Хабиров Ф. А. и соавт., 2004 [17]	РКИ	вертеброгенные мышечно-тонические болевые проявления в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника в стадии обострения, обусловленные остеохондрозом	≥ 1 мес	1 мес	+	—	—	—	За период лечения не было зарегистрировано значимых побочных действий препарата
Ходырев Н. В., Голикова Л. Г., 2005 [18]	неРКИ	хроническая люмбаглия	Нет сведений	12 мес	+	—	—	—	Не зарегистрировано ни одного случая аллергической реакции. Хорошо сочетался с препаратами, применяемыми в связи с сопутствующими заболеваниями
Данилов А. Б. и соавт., 2010 [19]	неРКИ	хронический болевой синдром в нижней части спины	≥ 3 мес	2 мес	+	—	+	+	Переносимость препарата у пациентов была удовлетворительной, побочных явлений в ходе проведенного исследования выявлено не было
Левин О. С., 2015 [20]	неРКИ	хроническая люмбагоишалгия	Нет сведений	24 мес	—	—	—	—	Нет указаний
Радоуцкая Е. Ю. и соавт., 2019 [21]	неРКИ	цервикалгия, люмбаглия, радикулит пояснично-крестцового уровня у пациентов с профессиональной вертеброгенной патологией в структуре вибрационной болезни и от физических перегрузок и функционального перенапряжения	Нет сведений	60 мес	+	—	—	—	В ходе применения Алфлутопа не было отмечено ни одного НЯ. Наблюдалась хорошая переносимость лекарственного средства
Живолупов С. А. и соавт., 2020 [22] *	РКИ	ХБНЧС	≥ 3 мес	3 мес	+	+	+	+	Не зарегистрировано НЯ. Единственное зарегистрированное НЯ было в группе 1 — зуд в месте инъекции, около 15 минут, разрешилось самостоятельно. Не было случаев досрочного выбывания из исследования
Самарцев И. Н. и соавт., 2021 [23]	неРКИ	ХБНЧС	≥ 3 мес	3 мес	+	+	+	+	За весь период наблюдения ни у одного из пациентов не развилось какого-либо НЯ, связанного с применением л/л Алфлутоп
Живолупов С. А. и соавт., 2021 [24]	неРКИ	ХБНЧС	≥ 3 мес	3 мес	+	—	—	+	Нет указаний
Хабиров Ф. А. и соавт., 2022 [25] *	РКИ	вертеброгенная люмбагоишалгия	≥ 3 мес	3 мес	+	+	—	+	Препарат характеризовался хорошей переносимостью и отсутствием НЯ на протяжении всего наблюдения
Живолупов С. А. и соавт., 2022 [26]	неРКИ	дорсопатия пояснично-крестцовой локализации у пациентов с постковидным синдромом	Нет сведений	3 мес	+	—	—	—	Применение препарата Алфлутоп ни в одном из рассматриваемых клинических случаев не вызывало НЯ
Итого: 11		чаще: БНЧС	преимущественно: 1–3 мес	1–60 мес	9	3	3	5	

ВАШ — визуально-аналоговая шкала; БНЧС — боль в нижней части спины; ХБНЧС — хроническая боль в нижней части спины; НЯ — нежелательное явление; мес — месяц; в/м — внутримышечно; п/в — паравerteбрально; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; DN4 — Douleur Neuroathique en 4 Questions, опросник нейроратической боли; SBI — Sciatica Bothersomeness Index, индекс активности боли в поясничном отделе.

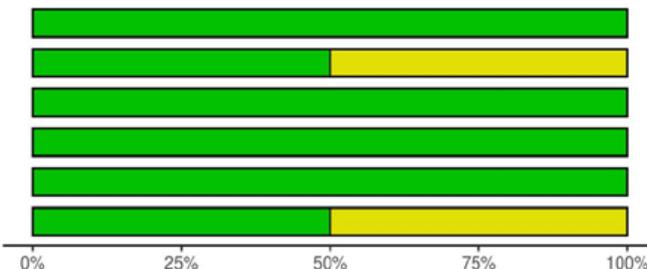
остеохондрозом» [22, 24], «цервикалгия, люмбагия, радикулопатии пояснично-крестцового уровня» [21].

В рассматриваемых исследованиях, Алфлутоп применялся в нескольких вариантах: во-первых, в составе комплексной терапии [16–18, 20–26] или в виде монотерапии [17, 19] (отсутствие приема НПВП строго контролировалось исследователями), во-вторых, внутримышечно и паравертебрально [16, 21]. Состав комбинированной терапии не был универсальным

для разных исследований, но, тем не менее, носил типовой характер.

Разнообразие использованных представителей группы НПВП не имеет принципиального значения для сравнительного анализа исследований по нескольким причинам: во-первых, подавляющее большинство НПВП имеет сопоставимую противовоспалительную активность, но разные потенциальные побочные эффекты, во-вторых, Алфлутоп, как пред-

- (D1) Предвзятость, возникающая в процессе рандомизации
 - (D2) Предвзятость из-за отклонений во вмешательствах
 - (D3) Предвзятость из-за отсутствия данных о результатах
 - (D4) Предвзятость в оценке результата
 - (D5) Предвзятость в отчетности
- Итоговый риск предвзятости**



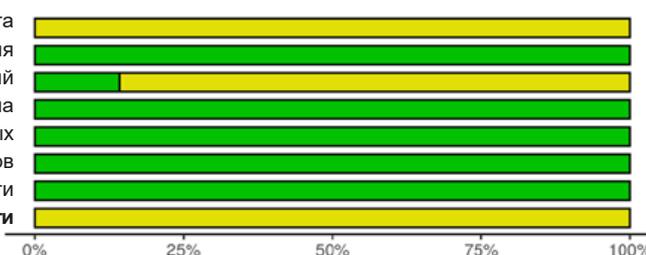
Исследования	Домены					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Левин и соавт., 2004	+	-	+	+	+	-
Хабиров и соавт., 2004	+	-	+	+	+	-
Живолупов и соавт., 2020	+	+	+	+	+	+
Хабиров и соавт., 2022	+	+	+	+	+	+

Риск предвзятости:

- низкий риск
- некоторые опасения

Рис. 3. Оценка риска систематической ошибки рандомизированных клинических исследований.

- (D1) Предвзятость конфаундинга
 - (D2) Ошибка отбора участников исследования
 - (D3) Ошибка классификации воздействий
 - (D4) Предвзятость из-за отклонения от протокола
 - (D5) Ошибка пропуска данных
 - (D6) Предвзятость из-за ошибки измерения результатов
 - (D7) Предвзятость в отчетности
- Итоговый риск предвзятости**



Исследования	Домены							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Ходырев и соавт., 2005	-	+	-	+	+	+	+	-
Данилов и соавт., 2010	-	+	+	+	+	+	+	-
Левин, 2015	-	+	-	+	+	+	+	-
Радоуцкая и соавт., 2019	-	+	-	+	+	+	+	-
Самарцев и соавт., 2020	-	+	-	+	+	+	+	-
Живолупов и соавт., 2021	-	+	-	+	+	+	+	-
Живолупов и соавт., 2022	-	+	-	+	+	+	+	-

Риск предвзятости:

- низкий риск
- умеренный риск

Рис. 4. Оценка риска систематической ошибки нерандомизированных клинических исследований.

ставитель АА действует вне зависимости от специфичности НПВП, поскольку не вступает во взаимодействие с ними. Идентичное курсовое применение НПВП в экспериментальной и контрольной группах [22, 25] поддерживает условия, в которых все факторы, способные оказать влияние на исход вмешательства, распределяются между группами приблизительно поровну; и также оправдано этикой терапевтической тактики в отношении пациентов с интенсивным болевым синдромом.

В подавляющем большинстве исследований применялось несколько критериев эффективности терапии (табл. 3). Наиболее распространенным и потому подходящим для сравнительного анализа вариантом оценки интенсивности болевого синдрома является ВАШ (табл. 3, рис. 2, рис. 5).

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ МЕТОДОЛОГИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА И РИСКА СИСТЕМАТИЧЕСКОЙ ОШИБКИ

В общей сложности согласно критериям руководства Кокрейновского сообщества были оценены 4 РКИ (рис. 3) и 7 неРКИ (рис. 4). Методологическое качество двух РКИ [22, 25] являлось высоким, остальных проанализированных исследований — удовлетворительным. Основной причиной снижения методологического качества для РКИ являлось отсутствие в публикации информации о способе заявленной рандомизации, отсутствие «ослепления» пациентов и медицинского персонала. Ключевыми областями, повышающими риск предвзятости для неРКИ, являются конфаундинг (confounding, влияние вмешивающихся факторов) и ошибка классификации воздействий.

В связи с высоким и удовлетворительным методологическим качеством рассматриваемых КИ, выявленные данные о терапевтической эффективности Алфлутопа являются обоснованными и сопоставимыми, несмотря на то, что они получены на базе разных клинических центров.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АЛФЛУТОПА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ДОРСОПАТИИ

В работе Левина О.С. с соавт. [16] выявлено улучшение состояния больных на фоне применения Алфлутопа при разных способах введения; при этом эффект проявлялся сразу после завершения курса лечения, был достоверно выше, чем в группе плацебо и имел тенденцию к нарастанию в течение первых 3 месяцев. Корреляционный анализ факторов, влияющих на эффективность Алфлутопа, показал, что независимо от способа введения эффект препарата по шкале общей оценки результатов лечения вра-

чом негативно коррелировал с возрастом пациентов ($r = -0,4$, $p < 0,05$) и продолжительностью обострения ($r = -0,5$, $p < 0,05$).

В исследовании Хабирова Ф.А. с соавт. [17] при использовании Алфлутопа (в виде монотерапии) отмечалось снижение интенсивности боли по ВАШ в 10-балльной системе оценки. Данная работа на настоящий момент является единственной, где происходит сопоставление эффективности Алфлутопа в монотерапии с комбинацией инъекционного курса Алфлутопа и диклофенака и монотерапией диклофенаком внутримышечно при лечении острого болевого синдрома. При этом применение диклофенака (представителя эталонной для купирования обострения дорсопатии группы препаратов НПВП) не позволило достичь статистически значимого уменьшения болей, хотя была зафиксирована тенденция к снижению показателя ВАШ. Полученные результаты подчеркивают способность лекарственного средства Алфлутоп конкурировать со стандартной терапией НПВП в рассматриваемой клинической ситуации (болевого синдром в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника, ассоциированный с остеохондрозом II–III рентгенологических стадий в фазе обострения, длительность которого составляет не менее 1 месяца). Вышеописанная связь между длительностью заболевания, текущего обострения и эффективностью Алфлутопа [16] может являться причиной высокой степени анальгезии в исследовании Хабирова Ф.А. с соавт. [17] (большинство других исследователей рассматривали пациентов с длительностью текущего обострения не менее 3-х месяцев). Результаты данной работы обнаруживают потребность дальнейших исследований, сравнивающих обезболивающий эффект Алфлутопа и НПВП, с более короткими промежутками между контрольными точками.

В работе Ходырева В.Н. и Голиковой Л.Г. [18] выявлен максимальный терапевтический эффект Алфлутопа — полное исчезновение боли после первого курса лечения; уровень теста Томайера через 3 месяца после второго курса лечения по сравнению с исходными данными снизился; объем статической и динамической нагрузки по индексу Вадделя увеличился (это косвенный показатель, потому что индекс Вадделя — стандартный международный опросник при БНЧС, потенциальный индикатор центральной сенсibilизации и наличия функциональных ограничений и ухудшения качества жизни; в случае эффективного лечения он падает [27]); а часть больных полностью отказались от приема НПВП после первого курса лечения.

В исследовании Данилова А.Б. с соавт. [19] выявлено уменьшение интенсивности болевого

синдрома по 10-балльной оценке ВАШ; достоверное уменьшение степени ограничения жизнедеятельности по шкале Роланда-Морриса и улучшение качества жизни пациентов по анкете SF36; достоверных уменьшений выраженности тревоги и депрессии, количества баллов опросника DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions) на фоне лечения выявлено не было; в целом, по оценке врача, эффективность лечения и, по оценке самим пациентом, — очень близкие показатели, что свидетельствует о беспристрастности исследователей, несмотря на отсутствие «ослепления» участников исследования и медицинского персонала.

В работе Радоуцкой Е. Ю. с соавт. [21] выявлено большее снижение средней выраженности болевых ощущений (по 10-балльной ВАШ) при паравертебральном введении Алфлутопа, чем при внутримышечном (в пределах 1 балла). Также количество обострений дорсопатии в течение пяти лет наблюдения при паравертебральном введении Алфлутопа сократилось практически в 2 раза, чем при внутримышечном.

В более поздней публикации работы Левина О. С. [20] сообщается, что количество обострений болей в спине в течение двух лет наблюдения при регулярном (не менее 2 раз в год) внутримышечном введении Алфлутопа сократилось практически в 2 раза (с 2 до 1 обострения) в сравнении с отсутствием применения любых SYSADOA.

В другом отечественном многоцентровом наблюдательном исследовании ЦЕЙТНОТ [23] выявлено уменьшение интенсивности боли по шкале ВАШ (в 1,4 раза), что привело к улучшению качества жизни пациентов по данным опросника Роланда-Морриса, уменьшению выраженности нейропатического компонента боли по тесту DN4, а также субъективному улучшению состояния, связанному с активностью боли в поясничном отделе (в 2 раза).

В российско-белорусском исследовании [24] соизмеримые данным предыдущих работ значимые позитивные изменения в параметрах шкалы ВАШ (в 1,5 раза); Лидской шкалы оценки нейропатической боли LANSS (в 1,5 раза) и Роланда-Морриса (в 2 раза) были зарегистрированы через 30 суток от начала терапии лекарственным средством Алфлутоп и сохраняли положительную динамику через 3 месяца наблюдения. Параллельно увеличился сегментарный болевой порог, что свидетельствует о возможности данного лекарственного препарата модулировать центральную сенситизацию и дает дополнительный аргумент в пользу мультимодального действия данного препарата.

В работе Хабилова Ф. А. с соавт. [25] на 20-й и 60-й дни после начала применения лекарственно-

го средства Алфлутоп интенсивность боли уменьшилась в 2 и 3 раза соответственно; по данным опросника Роланда-Морриса уже через 20 дней констатировано улучшение (в 2 раза); по шкале SBI значимых межгрупповых различий не выявлено, что не вполне согласуется с отчетливой позитивной динамикой по ВАШ в группе Алфлутопа, тем более, что в обеих группах через 90 дней после начала терапии качество жизни значительно улучшилось по индексу EQ-5D.

В наблюдательном исследовании АЛЬКОР [26], несмотря на то, что дорсопатии отягощались постковидным синдромом, применение Алфлутопа значительно снизило выраженность боли к визиту 3 ($p < 0,05$), а после окончания наблюдения боль снизилась до уровня «незначительная» (в 2,8 раза). По опроснику LANSS к визиту 3 было выявлено значимое снижение среднего результата опросника ($p < 0,05$), а через 3 месяца — в 1,5 раза. Значимое повышение локального порога боли по результатам цифровой прессионной альгометрии зарегистрировано на визите 3 ($p < 0,05$), максимальное — по завершении исследования; супрасегментарный болевой порог значительно изменился относительно исходного уровня только на 4 визите ($p < 0,05$), как и результаты опросника оценки выраженности функциональных ограничений у пациентов с постковидным синдромом PCFS, Post-COVID-19 Functional Status (в 1,5 раза). Как следствие, ибупрофен был востребован в течение второго месяца наблюдения в 2 раза меньше. Вышеперечисленные показатели динамики состояния больных под влиянием терапии Алфлутопом согласуются с результатами исследований, вошедших в систематический обзор, и косвенно подтверждают противовоспалительный механизм действия данного препарата.

Следует акцентировать внимание на результатах динамики изменений не только субъективных шкал оценки болевого синдрома, но и на абсолютных изменениях величин содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Самарцев И. Н. и соавт. [23] выдвинули предположение, что у большей части пациентов с хронической БНЧС (ХБНЧС) высокая частота рецидивов и нейропатический характер боли могут быть связаны с персистирующим нейровоспалением, реализуемым через синтез фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). В исследовании [23] применение Алфлутопа позволило значительно ингибировать экспрессию ФНО- α , что достоверно коррелировало со снижением нейропатического компонента болевого синдрома по данным опросника DN4. Корреляционный анализ в группе пациентов с повышенным содержанием ФНО- α в периферической крови выявил значимую взаимосвязь между

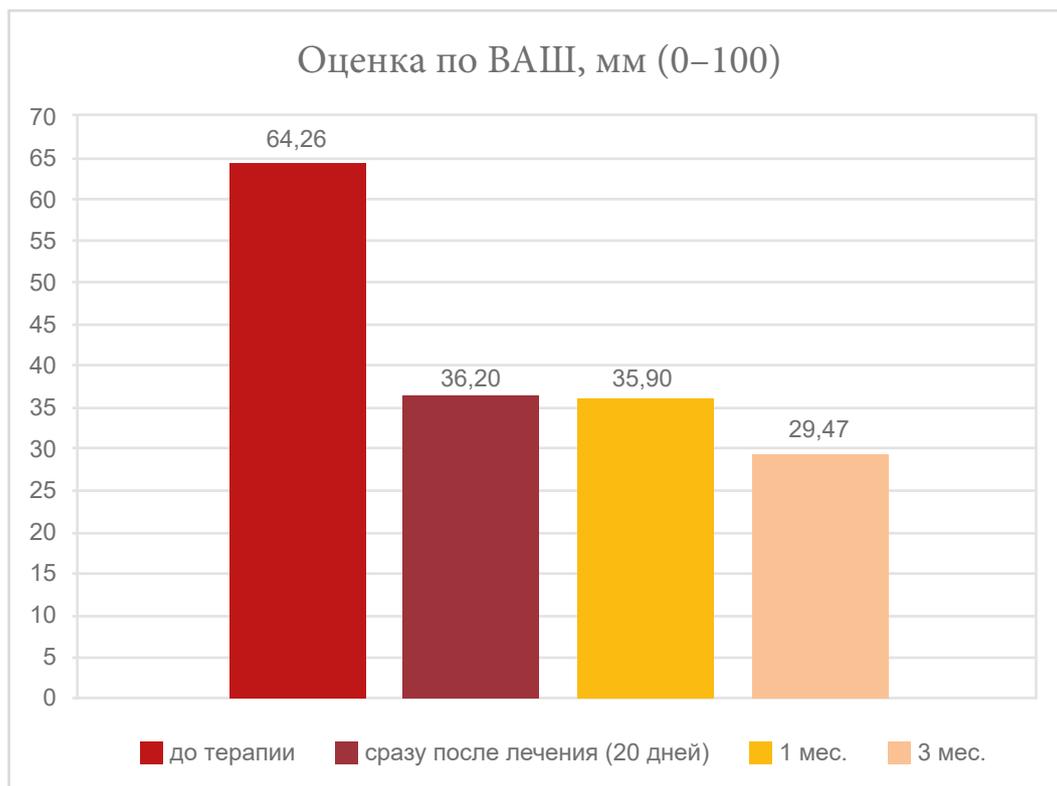


Рис. 5. Динамика снижения показателя визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) в ходе терапии препаратом Алфлутоп в режиме монотерапии или в составе комбинированной терапии с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) по результатам анализа нескольких исследований, включенных в систематический обзор.

уровнем ФНО- α в плазме крови и количеством обострений ($R = 0,893$), а также между уровнем ФНО- α и количеством баллов по DN4 ($R = 0,814$) [23].

В другом исследовании Живолупов С.А. и соавт. [22] изучали динамику уровней провоспалительных цитокинов ФНО- α , транскрипционного фактора NF- κ B и высокочувствительного С-реактивного белка у 40 пациентов на фоне лечения Алфлутопом. В результате исследования зафиксировано некоторое снижение ФНО- α и транскрипционного фактора NF- κ B, концентрации С-реактивного белка, не достигшее статистической значимости (данные о проверке значимости не приведены в статье). В целом, полученные данные не противоречат предположению, высказанному авторами [23], что не у всех пациентов ХБНЧС связана с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (в частности, ФНО- α).

Таким образом, при анализе работ была выявлена четкая тенденция к снижению интенсивности боли по ВАШ при включении Алфлутопа в комплексную терапию обострения (рис. 5). Применение лекарственного средства Алфлутоп было ассоциировано и со снижением нейропатического компонента болевого синдрома по данным опросника DN4, что достоверно коррелировало с ингибированием экспрессии ФНО- α [23].

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АЛФЛУТОПА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ДОРСОПАТИИ

9 из 11 рассматриваемых в систематическом обзоре работ [16–19, 21–23, 25, 26] оценивали безопасность применения препарата (табл. 3). НЯ были зафиксированы только в 2-х работах [16, 22]. При этом частота развития побочных эффектов при введении Алфлутопа не отличалась от плацебо (16% и 17% соответственно) [16]. В целом, побочные эффекты оценивались как несерьезные и представляли собой болезненность в месте инъекции, головную боль, головокружение, общее недомогание. Паравертбральное введение чаще вызывало болезненность в месте инъекции в сравнении с внутримышечным как в группе применения препарата, так и в группе, получавшей плацебо: у 4 и 2 человек в группе Алфлутопа, у 2 и 1 лиц, составляющих плацебо-контроль, соответственно [16].

В другом исследовании [22] НЯ было зафиксировано однократно: зуд в месте инъекции длительностью около 15 минут с самостоятельным разрешением.

При рассмотрении 9 работ, где отслеживалась безопасность применения препарата [16–19, 21–23, 25, 26], не было зафиксировано ни одного серьезно-

го НЯ и ни одного досрочного прекращения участия в исследовании по причине развития НЯ. Кроме того, Хабиров Ф. А. и соавт. [17] отметили хорошую сочетаемость Алфлутопа с препаратами, применяемыми пациентами в связи с сопутствующими заболеваниями.

МЕТААНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ДОБАВЛЕНИЯ АЛФЛУТОПА К СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ НПВП НА ДОСТИЖЕНИЕ ПОЛНОГО РЕГРЕССА БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Из первичных результатов поиска для метаанализа были отобраны 2 РКИ [22, 25], имеющих низкий риск систематической ошибки. Общее количество пациентов, включенных в анализ, составило 130, из которых 65 человек получали Алфлутоп в составе комплексной терапии с НПВП, 65 пациентов получали только НПВП курсом.

Следует отметить высокую степень сходства дизайнов данных работ (табл. 3): единая курсовая доза Алфлутопа (20 мл), длительность лечения — 20 дней, применение НПВП в идентичной курсовой дозе в экспериментальной и контрольной группах, единые контрольные точки и во многом сходные контролируемые параметры, в частности, оценка интенсивности болевого синдрома по ВАШ.

Гетерогенность публикаций, рассчитанная с использованием модели фиксированного эффекта, была низкая ($I^2 = 0$, $p = 0,87$ в тесте χ^2). Общий результат показал большую вероятность полного купирования болевого синдрома в 90-дневный срок от начала терапии при добавлении Алфлутопа в курсовой дозе 20 мл к традиционной терапии НПВП в фиксированных дозах в сравнении со стандартным режимом курсового приема НПВП (ОР 4,89; 95 % ДИ 1,13–21,24; $p = 0,03$), при этом величина эффекта расценивается как высокая [28] (рис. 6)

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время накоплен большой опыт клинического применения SYSADOA в комплекс-

ной терапии дегенеративно-дистрофических изменений крупных суставов и позвоночника [29]; особенно это касается инъекционных лекарственных форм, к которым относится один из наиболее изученных препаратов данной группы — Алфлутоп [10, 11]. Для системной интеграции большого количества данных КИ Алфлутопа целесообразно использовать современные информационные регуляторы, к которым относится систематический обзор и метаанализ.

Существенным преимуществом систематического обзора является его способность суммировать результаты исследований эффективности Алфлутопа при дорсопатиях по качественному (дизайн, конечные точки и т. д.) и количественному признакам. Систематический обзор позволяет оценить достоверность каждого КИ, например, на предмет несопоставимых статистических данных (узкое или широкое распределение средних значений ВАШ боли или других признаков дорсопатии), что приводит к сужению ДИ. При этом количественный анализ суммарных результатов обеспечивает большую статистическую достоверность, чем в каждом отдельном случае, за счет увеличения размера выборки. Это носит принципиальный характер, поскольку недоброкачественные КИ представляют собой опасную угрозу для клинической практики и формирования современной доктрины рациональной терапии коморбидных больных. При этом, некоторые из таких КИ «отмываются» до уровня доброкачественности за счет рекламной прокламации или индекса цитируемости и в последующем включаются в обзоры, в том числе в систематические, которые для многих врачей являются маркером доказательной базы. Такие исследования напоминают «зомби», потому что выглядят как доброкачественные, но тщательный их анализ выявляет, что на самом деле это «пустышки», маскирующиеся под достоверную информацию. Например, во время коронавирусной пандемии было проведено большое количество РКИ; при этом в обновленном

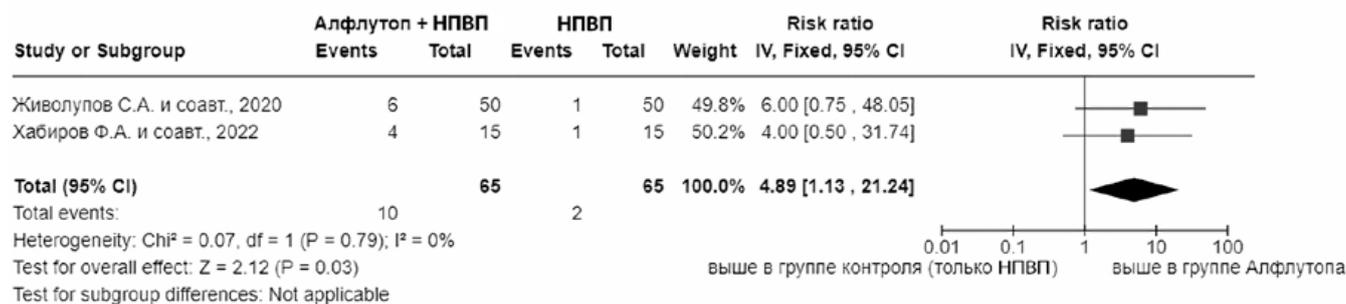


Рис. 6. Метаанализ влияния добавления Алфлутопа к стандартной терапии НПВП на достижение полного регресса болевого синдрома в сравнении со стандартным режимом приема НПВП.

Кокрейновском обзоре 2022 г. утверждается, что более 40 % этих РКИ не заслуживают доверия; в связи с этим была представлена идея обязательно-го скрининга надежности [30].

Выполненный анализ публикаций, оценивающих эффективность и безопасность применения Алфлутопа в комплексной терапии обострения у пациентов с хронической дорсопатией пояснично-крестцовой локализации, позволяет сделать заключение об их хорошем и удовлетворительном методологическом качестве, но высокой гетерогенности дизайна исследований.

Важнейшим показателем информативности проведенного исследования служит возможность сопоставления и статистического анализа полученных результатов с уже имеющимися данными. С целью повышения качества сведений, получаемых в ходе исследований по данной теме, нами были сформулированы рекомендации для их дизайна и представления результатов в публикации. Для увеличения статистической мощности метаанализа, необходимо адекватное представление бинарных и непрерывных данных с указанием среднего значения или медианы, интерквартильного размаха, стандартного отклонения и/или 95 %-го ДИ для среднего значения; указание использованных статистических методов (коэффициенты и формулы), р-уровня значимости.

Исследование Левина О.С. и соавт. [16] показало неодинаковый ответ пациентов с болью в спине на лечение Алфлутопом в зависимости от присутствующего вертеброневрологического синдрома; так пациенты с радикулопатией и стенозом позвоночного канала на поясничном уровне оказались более резистентными к действию препарата. Таким образом, важным элементом анализа исследуемой выборки является оценка вертеброневрологического варианта дорсопатии. Из проанализированных исследований данная дифференциация проведена только в двух работах [16, 19].

Согласно исследованию [16], Алфлутоп оказался наиболее эффективным у пациентов молодого и среднего возраста с относительно короткой продолжительностью заболевания и текущего обострения. Данное утверждение подчеркивает необходимость фиксации длительности текущего обострения на этапе включения пациентов в исследование.

Применение унифицированных, валидированных шкал для оценки эффективности применяемого воздействия повышает достоверность и качество полученных данных. Выбор в роли инструмента оценки эффективности лечения в работе Левина О.С. и соавт. [16] уникальной шкалы самооценки состояния при боли в спине, использующей принцип ВАШ, вместо непосредственно ВАШ применение данной шка-

лы не повысило информативность исследования, но ограничивает сопоставление полученных сведений с результатами других исследований.

Хроническое персистирующее или рецидивирующее течение болевого синдрома может быть связано с формированием центральной сенситизации. В проанализированных исследованиях только одно [25] содержало сведения об отсутствии ее клинических признаков («симметричной, блуждающей, широко распространенной боли, аллодинии или гипералгезии, выходящих за предполагаемые границы боли»), однако данное утверждение не подкреплено результатами валидированных шкал. Как упоминалось выше, ряд пациентов с ХБНЧС демонстрируют повышенные уровни провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α [23], что соответствует представлениям о развитии центральной сенситизации на фоне хронического нейровоспаления [31]. В настоящее время доступен опросник центральной сенситизации, в том числе адаптированный на русский язык [32], который рекомендовано включить в список отслеживаемых параметров, наряду со шкалами оценки нейропатической боли (LANSS, DN4).

На течение ХБНЧС, помимо структурных изменений непосредственно в тканях позвоночника, огромное влияние оказывает спектр психологических и социальных факторов, на которые уже неоднократно было обращено внимание исследователей с целью уточнения конкретных патофизиологических механизмов развития боли и определения индивидуального клинического рисунка (фенотипа) боли [33]. Психосоциальные факторы имеют наибольшую доказательную базу в отношении влияния на пролонгирование боли в спине [34]. В одном из исследований [19] в качестве контролируемых параметров использованы оценки уровня депрессии (опросник Бека) и уровня реактивной и личностной тревожности (тест Спилбергера в модификации Ханина).

В настоящий момент стандартной курсовой дозой для препарата Алфлутоп является 20 мл, вводимых внутримышечно по схеме: 1 мл, ежедневно, №20 или 2 мл, через день, №10.

Контрольными точками, когда целесообразно проводить обследование пациентов, являются: скрининг (до начала терапии), сразу после завершения терапии, через 1 месяц, через 2 месяца, через 3 месяца, через 6 месяцев после начала и/или завершения лечения. В случае сопоставления скорости обезболивания Алфлутопа в сравнении, например, с НПВП, следует рассмотреть вариант ежедневного контроля за состоянием пациентов.

Следует отметить, что в вопросе купирования острой боли применение плацебо-контроля является негуманным. Не назначение препаратов из группы

НПВП пациентам с острой, подострой и хронической скелетно-мышечной БНЧС, согласно действующим клиническим рекомендациям [35], возможно лишь в случае наличия кардиологических, гастроэнтерологических или иных противопоказаний к их применению. В настоящий момент использование НПВП в вышеперечисленных ситуациях имеет 1 уровень достоверности доказательств и А уровень убедительности рекомендаций для облегчения боли и повышения функциональной активности пациентов. Во избежание появления систематических ошибок, применение НПВП в экспериментальной группе и в группе контроля требует указания доз и длительности приема препарата. Сбор и публикация сведений о потребности в приеме НПВП при наличии или отсутствии в схеме терапии Алфлутопа позволит сделать вывод о влиянии хондропротектора на длительность обострения и потребность в анальгетиках. Также следует отражать наличие или отсутствие в схеме лечения иных АА, немедикаментозных методов воздействия (например, физиотерапии, мануальной терапии, локальной инъекционной терапии и др.). Комбинированная терапия может ускорить наступление ремиссии, но одновременно затруднить извлечение меры анальгезии одного конкретного метода воздействия. Сбор сведений о предшествующей включению в исследование терапии НПВП и АА и подтверждение идентичности групп по данным параметрам предотвратит смещение результатов проводимой работы.

Выводы

Все включенные в систематический обзор исследования имеют низкий или умеренный риск систематической ошибки, и, в целом, описывают статистически значимые показатели эффективности использования Алфлутопа в режиме монотерапии или комбинированной терапии в сравнении с плацебо или приемом НПВП (курсом или по требованию).

Метаанализ показал большую вероятность полного купирования болевого синдрома в 90-дневный срок от начала терапии при добавлении Алфлутопа в курсовой дозе 20 мл к традиционной терапии НПВП в фиксированных дозах в сравнении со стандартным режимом приема НПВП курсом с высокой величиной эффекта (ОР 4,89; 95 % ДИ 1,13–21,24; $p = 0,03$).

Ни в одной из 9 работ, где отслеживалась безопасность применения препарата [16–19, 21–23, 25, 26], не было зафиксировано ни одного серьезного НЯ и ни одного досрочного прекращения участия в исследовании по причине развития НЯ. Кроме того, Хабиров Ф. А. и соавт. [17] отметили хорошую сочетаемость Алфлутопа с медикаментами, применяемы-

ми пациентами в связи с сопутствующими заболеваниями.

Последние исследования, касающиеся эффективности и безопасности Алфлутопа при хронических дорсопатиях, проведены на территории Российской Федерации и Беларуси.

Литература

1. GBD 2021 Low Back Pain Collaborators. Global, regional, and national burden of low back pain, 1990–2020, its attributable risk factors, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol* 2023; 5: e316–29.
2. Котова О. В., Акарачкава Е. С. Боль в спине: эпидемиология, этиология, лечение. *Silsilium Medicum*. 2017; 19 (2.3. Неврология и Ревматология): 43–47.
3. Petersen T., Laslett M., Juhl C. Clinical classification in low back pain: best evidence diagnostic rules based on systematic reviews *BMC Musculoskeletal Disorders* (2017) 18:188 DOI 10.1186/s12891-017-1549-6.
4. Krenn C., Horvath K., Jeitler K., Zipp C., Siebenhofer-Kroitzsch A., Semlitsch T. (2020) Management of non-specific low back pain in primary care — A systematic overview of recommendations from international evidence-based guidelines. *Primary Health Care Research & Development* 21 (e64): 1–8. doi: 10.1017/S1463423620000626.
5. Живолупов С. А., Литвиненко И. В., Самарцев И. Н. и др. Лекарственная терапия хронических скелетно-мышечных болевых синдромов: концепция адьювантных анальгетиков и перспектива ее реализации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12 (1):105–111.
6. da C Menezes Costa L., Maher C. G., Hancock M. J., McAuley J. H., Herbert R. D. & Costa L. O. P. (2012). The prognosis of acute and persistent low-back pain: A meta-analysis. *CMAJ*, 184 (11), E613 — E624. <https://doi.org/10.1503/cmaj.111271>.
7. Parisien M., Lima L. V., Dagostino C., El-Hachem N., Drury G. L., Grant A. V., Huising J., Verma V., Meloto C. B., Silva J. R., Dutra G. G. S., Markova T., Dang H., Tessier P. A., Slade G. D., Nackley A. G., Ghasemlou N., Mogil J. S., Allegri M., Diatchenko L. Acute inflammatory response via neutrophil activation protects against the development of chronic pain. *Sci Transl Med*. 2022 May 11; 14 (644):eabj9954. doi: 10.1126/scitranslmed. abj9954. Epub 2022 May 11. PMID: 35544595.
8. Zhu Z., Chiarotto A., Enthoven W. T. M., Bierma-Zeinstra S. M. A., Koes B. W. (2023). Does pain medication influence outcomes in elderly people seeking care for back pain? BACE cohort study. *European Journal of Pain*, 27, 611–623. <https://doi.org/10.1002/ejp.2084>.
9. Zhu X., Sang L., Wu D., Rong J., Jiang L. 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. PMID: 29980200; PMCID: PMC6035477.
10. Ковальчук В. В. Применение препарата Алфлутоп как возможность повышения эффективности традиционной терапии больных, страдающих болями в спине. *РМЖ*. 2014; 10:777.
11. Каратеев А. Е. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. *Современная ревматология*. 2020; 14 (4):111–124. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-111-124.
12. Panic N., Leoncini E., Belvis G. D., et al. Evaluation of the endorsement of the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis (PRISMA) statement on the quality of published systematic review and meta-analyses [J]. *Plos One*. 2013; 8 (12): e83138.
13. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from <https://training.cochrane.org/handbook/current>
14. McGuinness L. A., Higgins J. P. T. Risk-of-bias Visualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Syn Meth*. 2020; 1–7. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>
15. Hawker G. A., 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; 63 Suppl 11: S 240–252.
16. Левин О. С., Олюнин Д. Ю., Голубева Л. В. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. *Научно-практическая ревматология* № 4, 2004. С. 80–84.
17. Хабиров Ф. А., Девликамова Ф. И., Кадырова Л. Р., Мавлюева Г. М. Изучение клинической эффективности препарата Алфлутоп при коротком курсовом лечении больных остеохондрозом *Вертеброневрология (доказательная медицина сборник статей)*. Том 11. № 1–2. 2004. С. 48–51.

Клиническая эффективность и профиль безопасности Алфлутопа в комплексной терапии хронических дорсопатий пояснично-крестцовой локализации: систематический обзор и метаанализ

18. Ходырев В. Н., Голикова Л. Г. Клиническая эффективность Алфлутопа при остеохондрозе позвоночника (12-месячное исследование). Научно-практическая ревматология № 2, 2005. С. 33–36.
19. Данилов А. Б., Жаркова Т. Р., Ахметджанова Л. Т. Анальгетические свойства препарата Алфлутоп в лечении хронической боли в спине. Неврология/ревматология, 2010, № 2, (приложение consilium medicum). С. 26–29.
20. Левин О. С. Как предупредить хронизацию боли в спине: роль хондропротекторов. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 75–78.
21. Радоуцкая Е. Ю., Новикова И. И., Ерофеев Ю. В. Опыт применения Алфлутопа в лечении профессиональной вертеброгенной патологии. Профилактическая медицина. 2019;22 (6): Вып. 1:112–117. <https://doi.org/10.17116/profmed201922061112>.
22. Живолупов С. А., Самарцев И. Н., Данилов А. Б., Курганова Ю. М., Бельская Г. Н., Сергиенко Л. А., Верткин А. Л., Заболотских Н. В., Доронина О. Б., Доронина К. С., Визилов Т. Л., Курушина О. В., Барулин А. Е., Баранцевич Е. Р. Эффективность и безопасность применения препарата Алфлутоп при лечении болевого синдрома в нижней части спины. Manage Pain. 2020. № 1. –С. 24–31.
23. Самарцев И. Н., Живолупов С. А., Баранцевич Е. Р., Данилов А. Б. Оценка терапевтической эффективности Алфлутопа в комплексном лечении пациентов с хронической болью в нижней части спины (наблюдательное исследование ЦЕЙТНОТ). Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2021;121 (2):24–30. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112102124>.
24. Живолупов С. А., Самарцев И. Н., Пономарев В. В. Количественная оценка и анализ центральных механизмов анальгетического эффекта Алфлутопа у пациентов с хронической болью в нижней части спины. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2021;121 (10):1–7. <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211011>.
25. Хабиров Ф. А., Рогожин А. А., Исмагилова А. А., Сабирова Л. Ф. 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.
26. Живолупов С. А., Самарцев И. Н., Пономарев В. В. Оценка эффективности Алфлутопа в таргетной терапии дорсопатий пояснично-крестцовой локализации у больных с постковидным синдромом (наблюдательное исследование АЛЬКОР). Терапия. 2022; 8 (8): XX–XX. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.8.XX-XX>.
27. Yoo J. U., McIver T. C., Hiratzka J., Carlson H., Carlson N., Radoslovich S. S., Gernhart T., Boshears E., Kane M. S. The presence of Waddell signs depends on age and gender, not diagnosis. Bone Joint J. 2018 Feb;100-B (2):219–225. doi: 10.1302/0301-620X.100B2. BJJ-2017–0684. R2. PMID: 29437065.
28. Sullivan G. M., Feinn R. Using effect size — or why the P value is not enough. J Grad Med Educ. 2012;4:279–282. <https://doi.org/10.4300/JGME-D-12–00156.1>
29. Шавловская О. А. Хондропротекторы: спектр применения в общесоматической практике. Терапевтический архив. 2017;89 (5):98–104. Chondroprotectors: A range of application in general somatic practice. Terapevticheskiy Arkhiv. 2017;89 (5):98–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789598-104>.
30. Boughton S. L., Wilkinson J., Bero L. When beauty is but skin deep: dealing with problematic studies in systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Jun 3;6 (6): ED000152. doi: 10.1002/14651858. ED000152. PMID: 34081324; PMCID: PMC10285350.
31. Ji R. R., Nackley A., Huh Y., Terrando N., Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. Anesthesiology. 2018;129 (2):343–366. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002130>
32. Есин О. Р., Горобец Е. А., Хайруллин И. Х., Есин Р. Г., Гамирова Р. Г., Шамсутдинова Р. Ф., Федоренко А. И., Фасхутдинова А. Т., Хакимова А. Р. Опросник центральной сенситизации — русскоязычная версия. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2020;120 (6):51–56.
33. Данилов А. Б., Данилов А. Б. Алгоритм мультидоменного скрининга для пациентов с хронической неспецифической болью в спине. — Новосибирск: Новосибирский издательский дом, 2020. — 52 с.
34. Bakker E. W., Verhagen A. P., van Trijffel E., Lucas C., Koes B. W. Spinal mechanical load as a risk factor for low back pain: a systematic review of prospective cohort studies. Spine. 2009;34 (8):281–93. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318195b257>
35. Боль в спине. Клинические рекомендации. М.: Профмедпресс, 2021. 679 Боль в спине. Клинические рекомендации / Исайкин А. И., Акарачкова Е. С., Исайкина О. Ю., Кондрашов А. А., Кирьянов М. А. — СПб.: Скифия-принт; М.: Профмедпресс, 2021. — 80 с.