

# Эффективность лечения остеоартрита коленного и тазобедренного суставов комбинированным препаратом хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида: промежуточные результаты российского наблюдательного исследования

Лиля А.М.<sup>1,2</sup>, Алексеева Л.И.<sup>1</sup>, Тельшев К.А.<sup>1</sup>, Баранов А.А.<sup>3</sup>, Трофимов Е.А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; <sup>2</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург  
<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; <sup>3</sup>Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; <sup>4</sup>Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

**Цель исследования** — оценка динамики боли, повседневной функциональной активности суставов, качества жизни и удовлетворенности лечением у пациентов с остеоартритом (ОА) коленного (КС) или тазобедренного (ТС) суставов, длительно принимающих комбинированный препарат глюкозамина (ГА) и хондроитина (ХС) в рутинной клинической практике.

**Пациенты и методы.** Выполнен промежуточный анализ данных открытого многоцентрового проспективного неинтервенционного исследования, которое проводится на территории Российской Федерации. В исследование включали пациентов с ОА КС или ТС I–III стадии по классификации Kellgren–Lawrence, которые использовали комбинированный препарат ГА и ХС (Терафлекс®). Промежуточный анализ выполнен на основе данных, полученных через 16–24 нед лечения (визит 2) у 542 пациентов (50% общей выборки).

**Результаты и обсуждение.** В исследуемую группу включено 399 пациентов с ОА КС и 143 пациента с ОА ТС из 43 центров России. Во время визита 2 у пациентов с ОА КС/ТС по всем подшкалам опросников KOOS/HOOS отмечалась положительная динамика по сравнению с исходным уровнем. Доля пациентов с ≥20% увеличением баллов при ОА КС составляла для разных подшкал от 42,6 до 67,4%, при ОА ТС — от 47,6 до 66,4%.

Большинство пациентов (89,1%) принимали Терафлекс® 3 мес и более. Эффективностью лечения были удовлетворены 76,1% пациентов. Нежелательные явления (НЯ) терапии были зарегистрированы у 16 (3,0%) пациентов и включали преимущественно нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта — в 12 (2,2%) случаях.

**Заключение.** Результаты, полученные через 16–24 нед лечения препаратом Терафлекс®, свидетельствуют о снижении частоты и интенсивности боли и других симптомов ОА, а также об увеличении функциональной активности и качества жизни у пациентов с ОА КС или ТС после первого курса терапии. Большинство пациентов были удовлетворены лечением. Частота НЯ, связанных с приемом препарата, была низкой, а их характер соответствовал информации о побочных эффектах препарата.

**Ключевые слова:** остеоартрит коленного сустава; остеоартрит тазобедренного сустава; наблюдательное исследование; лечение; Терафлекс®.

**Контакты:** Людмила Ивановна Алексеева; [dr.alekseeva@gmail.com](mailto:dr.alekseeva@gmail.com)

**Для ссылки:** Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Тельшев КА и др. Эффективность лечения остеоартрита коленного и тазобедренного суставов комбинированным препаратом хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида: промежуточные результаты российского наблюдательного исследования. Современная ревматология. 2020;14(3):71–78. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-71-78

## *The efficiency of treatment with a combined chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride drug for knee and hip osteoarthritis: intermediate results of a Russian observational study*

*Lila A.M.<sup>1,2</sup>, Alekseeva L.I.<sup>1</sup>, Telyshev K.A.<sup>1</sup>, Baranov A.A.<sup>3</sup>, Trofimov E.A.<sup>4</sup>*

*<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>3</sup>Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; <sup>4</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg*

*<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; <sup>3</sup>5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia; <sup>4</sup>41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia*

**Objective:** to assess pain dynamics, daily functional activity of joints, quality of life, and treatment satisfaction in patients with knee and hip osteoarthritis (KOA and HOA), who long take a combined glucosamine (GA) and chondroitin sulfate (CS) drug in routine clinical practice.

**Patients and methods:** An interim analysis of data from an open multicenter prospective non-interventional study that is being conducted in the Russian Federation was carried out. The study included patients with Kellgren–Lawrence Stages I–III KOA or HOA, who were treated with a combined GA and CS drug (Theraflex®). The interim analysis was based on the data obtained at 16–24 weeks of treatment (Visit 2) in 542 patients (50% of the total sample).

**Results and discussion.** A study group included patients with KOA (n=399) or HOA (n=143) from 43 centers in Russia. At visit 2, the KOA/HOA patients showed positive changes in all subscales of the Knee disability and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS/Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS) questionnaires compared to the baseline level. The proportion of patients with a  $\geq 20\%$  increase in different subscale scores ranged from 42.6 to 67.4% for KOA and from 47.6 to 66.4% for HOA.

Most (89.1%) patients took Theraflex® for  $\geq 3$  months. 76.1% of patients were satisfied with treatment efficiency. Adverse events (AEs) related to treatment were recorded in 16 (3.0%) patients and included mainly gastrointestinal tract disorders in 12 (2.2%) cases.

**Conclusion.** The results obtained at 16–24 weeks of Theraflex® treatment are indicative of a decrease in the frequency and intensity of pain and other symptoms of OA, as well as increases in joint functional activity and quality of life in patients with KOA or HOA after the first cycle of therapy. The majority of the patients were satisfied with the treatment. The incidence of drug-related AEs was low, while their nature was consistent with information on the drug's side effects.

**Keywords:** knee osteoarthritis; hip osteoarthritis; observational study; treatment; Theraflex®.

**Contact:** Lyudmila Ivanovna Alekseeva; [dr.alekseeva@gmail.com](mailto:dr.alekseeva@gmail.com)

**For reference:** Lila AM, Alekseeva LI, Telyshev KA, et al. The efficiency of treatment with a combined chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride drug for knee and hip osteoarthritis: intermediate results of a Russian observational study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):71–78. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-71-78

Остеоартрит (ОА) – одно из самых распространенных заболеваний суставов. Хроническая боль и постепенное снижение подвижности суставов при ОА приводят к заметному ухудшению качества жизни, а также уменьшению продолжительности жизни больных в среднем на 10–12 лет [1]. Выраженные симптомы ОА, сопровождающиеся утратой трудоспособности, обуславливают увеличение смертности в 2,4 раза, а при наличии коморбидных состояний этот показатель в 4 раза выше, чем в общей популяции [2].

Согласно рекомендациям Международного общества по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR), лечение ОА может быть немедикаментозным, медикаментозным и инвазивным и способно оказывать не только симптоматическое, но и структурно-модифицирующее действие [3]. Полагают, что структурно-модифицирующее действие препаратов для лечения ОА основано на их способности активировать анаболические процессы в матрике хряща, подавлять активность лизосомальных ферментов и стимулировать функцию хондроцитов [4]. Симптоматические препараты замедленного действия (глюкозамин – ГА, хондроитин сульфат – ХС, гиалуроновая кислота, диацереин, немыляемые соединения авокадо и сои) через 8–12 нед применения позитивно влияют на симптомы ОА, обладают выраженным последствием в течение 2–4 мес после окончания приема, некоторые препараты этой группы замедляют темпы прогрессирования ОА путем воздействия на определенные патогенетические звенья заболевания [3]. Именно поэтому препараты ГА и ХС рассматриваются в качестве базисных средств лечения ОА на самых ранних стадиях заболевания [5].

Доказанная эффективность ГА и ХС в качестве монотерапии в ряде исследований создала предпосылки для комбинации этих веществ [6, 7]. Так, в экспериментальном исследовании L.W. Lippiello [8] было установлено, что комбинированное применение ГА и ХС способствовало увеличению продукции гликозаминогликанов хондроцитами на

96,9% по сравнению с 32% при монотерапии. В исследовании GAIT, в котором изучалась эффективность ГА (500 мг 3 раза в день) и ХС (400 мг 3 раза в день), в группе с умеренной и тяжелой болью в коленном суставе (КС) доля пациентов с  $\geq 20\%$  уменьшением боли к 24-й неделе терапии была статистически значимо выше на фоне комбинированной терапии ГА и ХС по сравнению с плацебо (79,2% против 54,3%;  $p=0,008$ ) [9].

По данным K.L. Lapanе и соавт. [10], около половины пациентов (47%) с рентгенологически подтвержденным диагнозом ОА КС используют дополнительные и альтернативные виды лечения, а около четверти (24%) из них сочетают эти методы со стандартной терапией, в частности с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Среди наиболее часто применяемых дополнительных лекарственных средств – ГА и ХС: свыше 55% пациентов получали эти препараты в качестве монотерапии или в составе комбинированного лечения.

Противовоспалительное, анальгетическое и хондропротективное действие комбинированных препаратов ГА и ХС было продемонстрировано в ряде клинических исследований, в том числе с рандомизированным сравнительным дизайном [11–15]. Терапевтические преимущества комбинированных препаратов ГА и ХС отражены в резолюции Международного совещания экспертов [16] и клинических рекомендациях по ведению больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике [17].

Представляет интерес изучение эффективности и безопасности применения комбинированного препарата ГА и ХС в реальной клинической практике, особенно у пациентов с ОА КС и тазобедренного сустава (ТС), которым назначают длительные курсы терапии. В настоящее время в Российской Федерации проводится проспективное многоцентровое наблюдательное исследование с целью сбора информации о пациентах с ОА КС или ТС, получающих Терафлекс®. В настоящей статье представлены промежуточные результаты этого исследования (после завершения первого курса терапии).

**Цель** исследования – оценка динамики боли, повседневной функциональной активности суставов, качества жизни и удовлетворенности лечением у пациентов с ОА КС или ТС, завершивших первый курс терапии препаратом Терафлекс® в рутинной клинической практике.

**Пациенты и методы.** В открытое многоцентровое неинтервенционное проспективное исследование включали пациентов, которым в рамках рутинной клинической практики врачом был назначен препарат ГА и ХС (Терафлекс®) в дозах согласно инструкции по медицинскому применению, а также пациенты, самостоятельно приобретающие препарат. Допускалось участие в исследовании пациентов, принимающих лекарственную форму с ибупрофеном (Терафлекс® Адванс) при условии запланированного перехода в дальнейшем на Терафлекс®. Терафлекс® (АО «Байер») представляет собой комбинацию ГА 500 мг (в виде глюкозамина гидрохлорида) и ХС 400 мг в одной капсуле.

Протокол исследования до включения пациентов был утвержден Межвузовским комитетом по этике и опубликован на сайте международной базы клинических исследований ClinicalTrials.gov под номером NCT03330288. Все включенные в исследование пациенты дали согласие на сбор данных.

**Критерии включения:** пациенты мужского и женского пола с ОА КС или ТС I–III стадии по классификации Kellgren–Lawrence, получающие Терафлекс® не более 2 нед и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии не включения:** участие пациента в исследовательских программах, предусматривающих проведение манипуляций, выходящих за рамки рутинной клинической практики; применение любого симптом-модифицирующего препарата замедленного действия в предшествующие 5 мес; внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов в предшествующие 3 мес; инъекции гиалуроновой кислоты и/или PRP-терапия (внутрисуставное введение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы) в суставы нижних конечностей в предшествующие 6 мес.

Было запланировано четыре визита: визит 1 (включение в исследование), визиты 2 и 3 (наблюдение, 16–24-я и 36–44-я недели лечения препаратом Терафлекс®) и визит 4 (заключительный, 56–64-я неделя лечения). Во время визита 1 регистрировали демографические данные пациента, сведения об образе жизни, медицинском анамнезе (включая наличие факторов риска развития ОА), стадии ОА по Kellgren–Lawrence. При каждом визите оценивали информацию, касающуюся применения препарата Терафлекс®, удовлетворенности лечением, показателей жизненно важных функций, индекса массы тела (ИМТ), физикального обследования, медикаментозной и немедикаментозной сопутствующей терапии, нежелательных явлений (НЯ). В зависимости от пораженного сустава во время каждого визита пациенты заполняли Шкалу оценки повреждения коленного сустава и исхода остеоартрита (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score, KOOS) или Шкалу оценки ограничений функций тазобедренного сустава и исхода остеоартрита (Hip injury and Osteoarthritis Outcome Score, HOOS).

В исследование планируется включить 1100 пациентов. Промежуточный анализ был выполнен после завершения визита 2 (16–24-я неделя лечения) у первых 550 (50%) пациентов, вошедших в исследование.

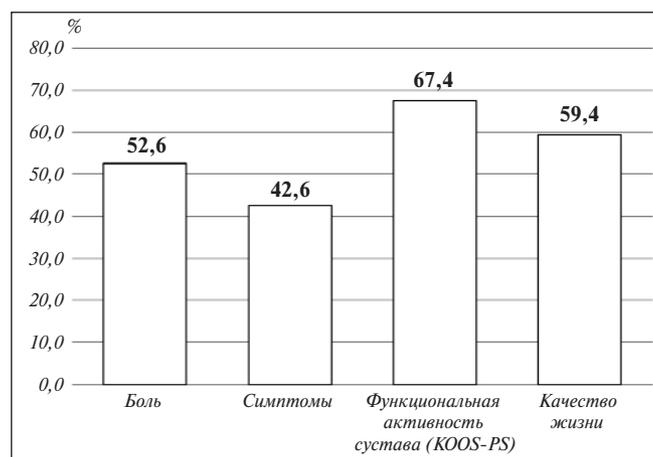
Статистический анализ проводили с помощью программного пакета SAS (версия 9.4). Для анализа применяли методы описательной статистики. Анализ всех изучаемых показателей выполнен в популяции полного набора данных (Full analysis set, FAS), которая включала всех пациентов, соответствовавших критериям отбора и получивших по крайней мере одну дозу препарата.

**Результаты.** Первые 550 пациентов были отобраны в 43 клинических центрах Российской Федерации: 13 центрах Москвы, 21 центре Санкт-Петербурга и 9 центрах Ярославля. Из исследования выбыли 8 пациентов, так как они не соответствовали критериям отбора (на момент скрининга они получали Терафлекс® более 2 нед), поэтому в статистический анализ было включено 542 пациента: 399 (73,6%) с ОА КС и 143 (26,4%) с ОА ТС.

Большую часть пациентов составляли женщины – 481 (88,7%), средний возраст – 61,1±7,0 года; 99,3% участников исследования являлись представителями европеоидной расы. Средний ИМТ – 30,0±5,5 кг/м<sup>2</sup>, в большинстве случаев ИМТ соответствовал избыточной массе тела или ожирению.

У 395 (72,9%) пациентов выявлена II стадия ОА по Kellgren–Lawrence, у 84 (15,5%) – III стадия, у 63 (11,6%) – I стадия. Все больные имели хотя бы одно сопутствующее заболевание. Наиболее часто встречались патология сердечно-сосудистой системы – у 358 (66,1%) пациентов, нарушения обмена веществ и питания – у 199 (36,7%), болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – у 134 (24,7%). Самыми частыми нозологическими формами были: гипертоническая болезнь – у 329 (60,7%) пациентов, алиментарное ожирение – у 127 (23,4%), хронический гастрит – у 90 (16,6%), варикозное расширение вен нижних конечностей – у 75 (13,8%), сахарный диабет 2-го типа – у 59 (10,9%).

По данным промежуточного анализа, коморбидные заболевания являлись основной причиной назначения сопутствующей терапии, которую получал 471 (86,9%) пациент. Боль-



**Рис. 1.** Доля пациентов с ≥20% увеличением балла по подшкалам опросника KOOS к визиту 2 (16–24-я неделя лечения) относительно исходного уровня. KOOS-PS (KOOS-physical short form, краткая форма подшкалы «Сложность выполнения ежедневных бытовых действий» и «Спорт, активность на отдыхе»)

**Fig. 1.** The proportion of patients with ≥20% increase in the score of KOOS subscales by Visit 2 (at 16–24 weeks of treatment) relative to the baseline level. KOOS-PS (KOOS-physical short form, the short form of the subscales «Difficulty with activities of daily living» and «Sports and holiday activities»)

шая часть пациентов принимали селективные бетаблокаторы – 137 (25,3%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 101 (18,6%), антагонисты ангиотензина II – 88 (16,2%).

**Динамика среднего балла по подшкалам опросника KOOS**

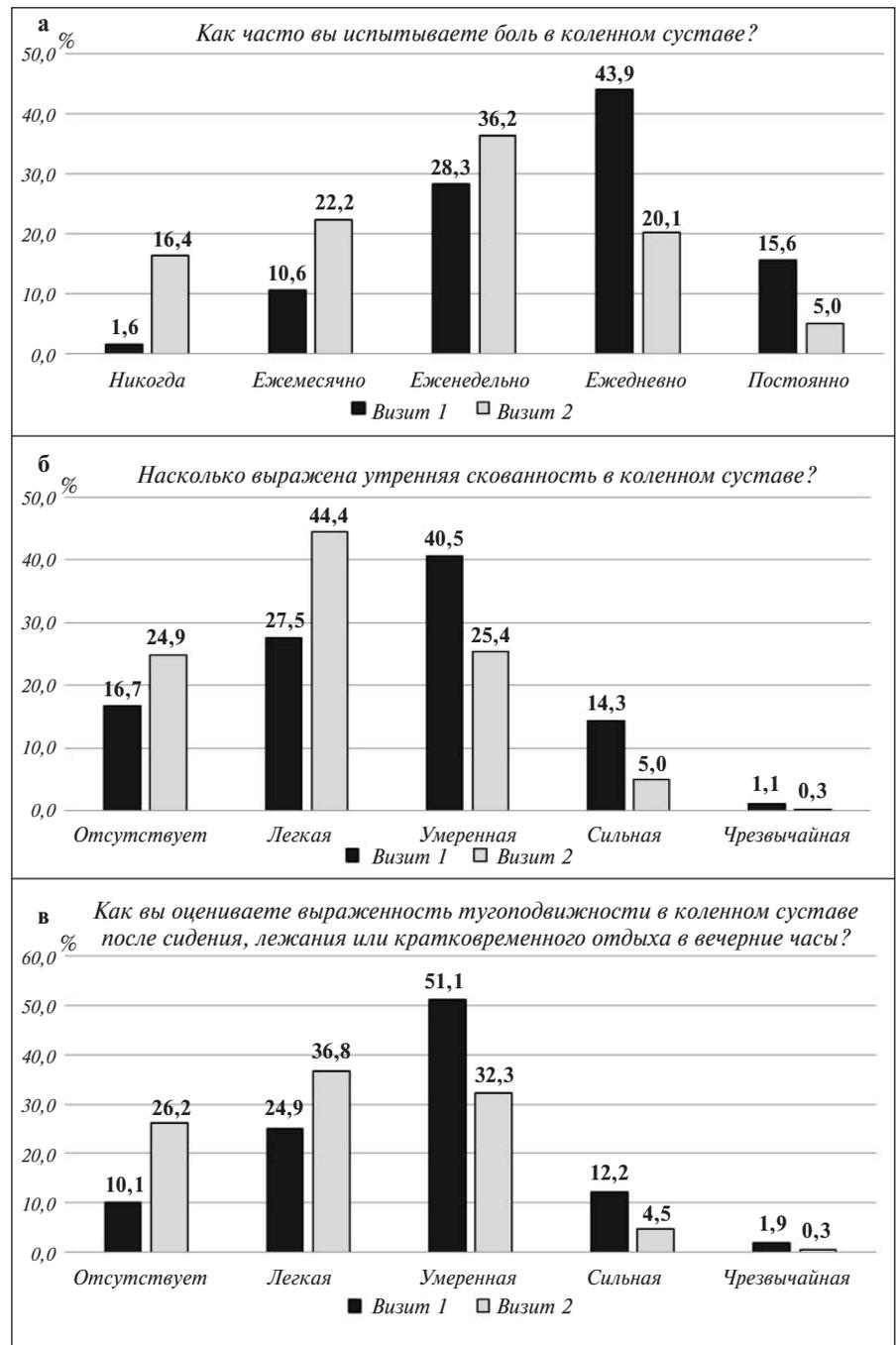
По всем подшкалам опросника KOOS у пациентов с ОА КС отмечалась положительная динамика (увеличение среднего балла) к визиту 2 (16–24-я неделя лечения) по сравнению с исходным уровнем. У пациентов с ОА КС среднее изменение по подшкале «Боль» составило 15,7 балла (95% доверительный интервал, ДИ 13,96–17,35), по подшкале «Качество жизни» – 14,6 балла (95% ДИ 12,88–16,40), по блоку «Функциональная активность сустава» (KOOS-PS) – 13,8 балла (95% ДИ 12,00–15,57), по подшкале «Симптомы» – 11,7 балла (95% ДИ 9,76–13,54). Количество пациентов с ≥20% увеличением баллов составляло для разных подшкал от 42,6 до 67,4% (рис. 1).

Ответы на отдельные вопросы KOOS свидетельствовали об увеличении к визиту 2 по сравнению с исходным уровнем доли пациентов с менее частой и менее интенсивной болью, вечерней тугоподвижностью и утренней скованностью, обусловленными ОА КС (рис. 2). При ответе на вопрос о том, насколько осложняют жизнь проблемы с КС, больше пациентов ответили «совсем нет» (8,8% против 0,3%), «слегка» (43,8% против 16,7%) и меньше – «умеренно» (38,5% против 48,0%), «сильно» (6,9% против 30,2%) и «очень сильно» (2,1% против 4,8%).

**Динамика среднего балла по подшкалам опросника HOOS**

По данным промежуточного анализа, у пациентов с ОА ТС отмечалась положительная динамика по всем подшкалам опросника HOOS. При этом среднее изменение по подшкале «Боль» составило 16,0 балла (95% ДИ 13,0–19,0), по подшкале «Качество жизни» – 14,3 балла (95% ДИ 10,9–17,6), по блоку «Функциональная активность сустава» (HOOS-PS) – 16,1 балла (95% ДИ 12,6–19,6), по подшкале «Симптомы» – 10,3 балла (95% ДИ 7,0–13,6). Доля пациентов с ≥20% увеличением балла составляла для разных подшкал от 47,6 до 66,4% (рис. 3).

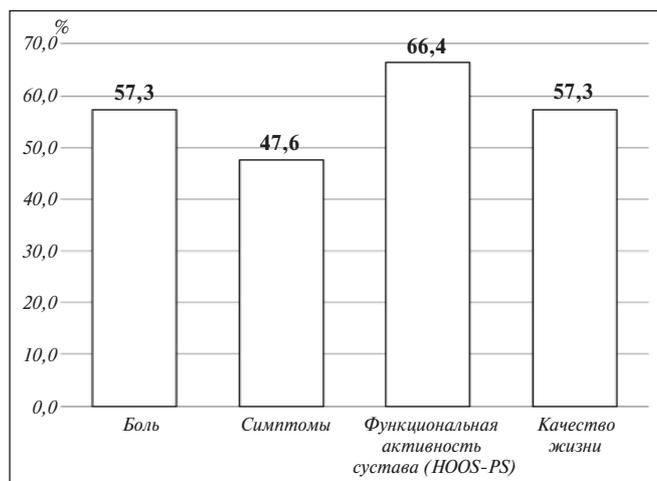
Результаты ответов на отдельные вопросы у пациентов с ОА ТС были сопоставимы с таковыми у пациентов с ОА КС. Так, к визиту 2 была отмечена позитивная динамика в отно-



**Рис. 2.** Результаты оценки частоты боли (а), выраженности скованности (б) и тугоподвижности (в) в КС по опроснику KOOS на момент визита 1 (исходно) и визита 2 (16–24-я неделя лечения).

**Fig. 2.** Results of assessing the frequency of pain (a), severity of stiffness (б) and rigidity (в) in the knee joint according to the KOOS questionnaire at Visits 1 (at baseline) and 2 (at 16–24 weeks of treatment)

шении уменьшения частоты боли и выраженности тугоподвижности в тазобедренном суставе (рис. 4). Согласно результатам ответа на вопрос о том, насколько осложняют жизнь пациенту проблемы с ТС, доля ответов с оценкой «совсем нет» увеличилась с 0,7 до 4,3%, с оценкой «слегка» – с 17,3 до 41,7%, при этом снизилась доля ответов с оценками «умеренно» (с 45,3 до 38,9%), «сильно» (с 32,4 до 13,0%) и «очень сильно» (с 4,3 до 2,2%). В целом позитивный сдвиг наблюдался для каждого вопроса шкалы HOOS.



**Рис. 3.** Доля пациентов с  $\geq 20\%$  увеличением балла по подшкалам опросника HOOS к визиту 2 (16–24-я неделя лечения) относительно исходного уровня. HOOS-PS (HOOS-physical short form, краткая форма подшкалы «Сложность выполнения ежедневных бытовых действий» и «Активность, спорт и активный отдых»)

**Fig. 3.** The proportion of patients with  $\geq 20\%$  increase in the score of HOOS subscales by visit 2 (at 16–24 weeks of treatment) relative to the baseline level. HOOS-PS (HOOS-physical short form, the short form of the subscales «Difficulty with activities of daily living» and «Activity, sports, and outdoor activities»)

#### Приверженность терапии

Оценка приверженности лечению через 16–24 нед (визит 2) показала, что большинство пациентов с ОА КС (89,0%) и ТС (89,5%) принимали Терафлекс® 84 дня и более (включая период применения Терафлекс® Адванс), что свидетельствовало о соблюдении врачебных рекомендаций по длительности терапии.

#### Удовлетворенность лечением

Результаты оценки удовлетворенности лечением с использованием шкалы Лайкерта: от 5 («очень удовлетворен») до 1 («очень неудовлетворен») свидетельствуют о том, что через 16–24 нед применения препарата Терафлекс® большинство пациентов (76,1%) были удовлетворены лечением: 57,5% дали оценку «удовлетворен» и 18,6% – «очень удовлетворен» (см. таблицу). Результаты удовлетворенности лечением у пациентов с ОА КС и ТС были сопоставимы, однако несколько меньше пациентов с ОА ТС дали оценку «очень удовлетворен» (ОА КС – 20,4%, ОА ТС – 13,7%).

#### Симптоматическая терапия обезболивающими средствами

Хотя бы одно назначение обезболивающего препарата в связи с ОА целевого сустава было зарегистрировано примерно у трети пациентов – 190 (35,1%), другой медикаментозной терапии (топические НПВП, витамины, препараты центрального действия) – у 99 (18,3%).

На момент промежуточного анализа было недостаточно данных для оценки длительности применения обезболивающих средств и динамики потребности в них в качестве симптоматической терапии при ОА КС или ТС на фоне приема препарата Терафлекс®. Эта информация будет проанализирована после завершения исследования.

#### Нежелательные явления

Хотя бы одно НЯ было зарегистрировано у 112 (20,7%) из 542 пациентов, включенных в исследование. Среди НЯ с частотой  $\geq 1\%$  отмечены: нарушения со стороны костно-мышечной системы – у 34 (6,3%) пациентов, нарушения со стороны ЖКТ – у 29 (5,4%), инфекционные и паразитарные заболевания – у 24 (4,4%), нарушения со стороны нервной системы – у 13 (2,4%), сосудистая патология – у 11 (2,0%).

НЯ, связанные, по мнению исследователей, с препаратом Терафлекс®, зафиксированы у 16 (3,0%) пациентов. Наблюдались преимущественно нарушения со стороны ЖКТ – у 12 (2,2%) и скелетно-мышечной системы – у 4 (0,7%). Эти НЯ включали: боль в животе, тошноту, диарею, запор, диспепсию, метеоризм, обострение геморроя, боль в мышцах, позвоночнике, синдром сдавления ротатора плеча. Большинство связанных с препаратом НЯ имели легкую степень, к НЯ средней степени относились тошнота (у 2 пациентов), боль в животе (у 1), диспепсия (у 1), боль в мышцах (у 1), синдром сдавления ротатора плеча (у 1).

Серьезные НЯ (СНЯ) возникли у 8 (1,5%) пациентов. Все случаи СНЯ (обострение ишемической болезни сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, фибрилляция предсердий, мерцательная аритмия, корешковый болевой синдром, миозит грушевидной мышцы, комбинированный геморрой 4-й стадии, проведение плановой операции по эндопротезированию КС) были оценены как не связанные с приемом препарата Терафлекс®.

**Обсуждение.** Результаты промежуточного анализа данных (через 4–6 мес после начала исследования) свидетельствуют об уменьшении интенсивности боли и других симптомов ОА, а также об увеличении функциональной активности суставов и улучшении качества жизни у пациентов с ОА КС или ТС после первого курса приема препарата Терафлекс®. По всем подшкалам опросников KOOS и HOOS отмечалась положительная динамика (увеличение среднего балла) по сравнению с исходным уровнем. Для всех подшкал опросников KOOS и HOOS увеличение составило  $>10$  баллов.

В настоящее время клинически значимыми считаются те изменения, которые являются существенными с точки зрения выраженности клинической симптоматики и облегчения состояния пациента. Критерий минимального клинически значимого изменения (МКЗИ) для опросника KOOS остается до конца не исследованным. Наиболее вероятно, что в дальнейшем будет разработан диапазон конкретных МКЗИ. До этого момента МКЗИ для KOOS следует считать равным 8–10 единицам [18]. Оценка данного параметра для опросника HOOS проводится в настоящее время. В связи с этим считаем обоснованным рассматривать увеличение баллов HOOS и KOOS у пациентов в нашем исследовании как клинически значимое, что подтверждается данными других авторов [19, 20].

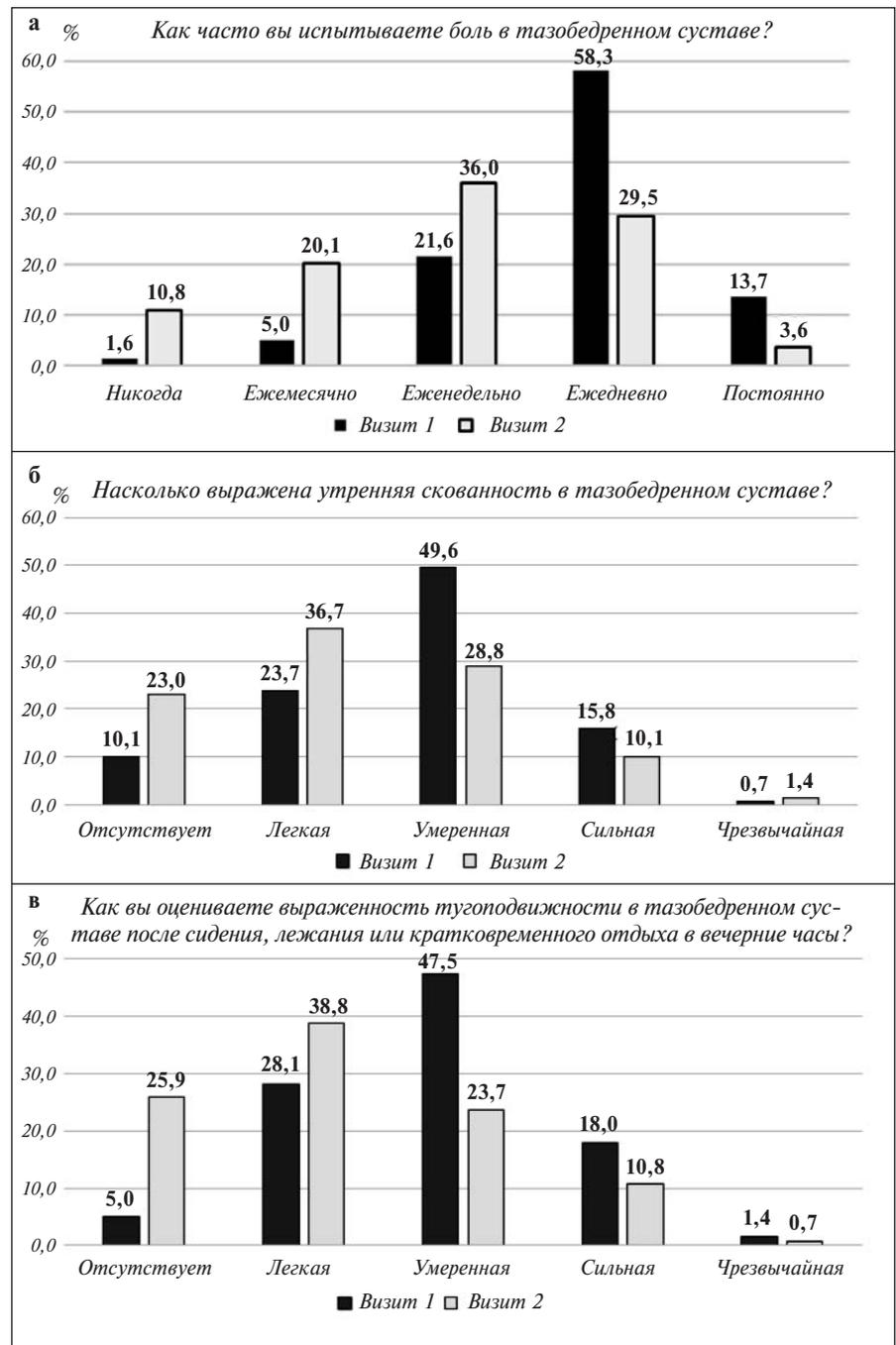
В настоящей статье результаты представлены по подшкалам опросников KOOS и HOOS, вместе с тем положительная динамика наблюдалась и для каждого из вопросов: возростала доля пациентов с менее частыми и менее интенсивными симптомами и затруднениями, связанными с ОА КС или ТС. Отмечена хорошая приверженность терапии – большинство пациентов (89,1%) принимали Терафлекс® 3 мес и более.

Хотя это первое исследование эффективности препарата Терафлекс® с использованием опросников KOOS и HOOS, исходные характеристики пациентов, а также результаты терапии согласуются с представленными в литературе данными [11–15]. Так, в ранее выполненных исследованиях у пациентов с ОА КС и ТС с использованием индекса WOMAC отмечено уменьшение боли, скованности и улучшение функционального состояния суставов, а также суммарного индекса WOMAC через 4–6 мес терапии препаратом Терафлекс® [11–15].

У большинства пациентов (72,9%) имела II стадия ОА по Kellgren–Lawrence. Избыточная масса тела, гормональные нарушения, деформация костей и суставов, хирургические операции на суставах являлись основными факторами риска развития ОА и зарегистрированы примерно у половины пациентов. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у участников исследования были гипертоническая болезнь (у 60,7%) и алиментарное ожирение (у 23,4%).

Несмотря на наличие большого количества коморбидных состояний (каждый пациент имел хотя бы одно сопутствующее заболевание), в 79,3% случаев не зарегистрировано ни одного НЯ во время приема препарата Терафлекс®. Связь НЯ с терапией исследуемым препаратом определена у 16 (3,0%) пациентов, в основном это были нарушения со стороны ЖКТ. СНЯ зарегистрированы в 8 (1,5%) случаях и объясняются тем, что исследуемую группу составили пациенты преимущественно старшего возраста (средний возраст 61,1 года) с наличием большого числа сопутствующих заболеваний. При этом связь с приемом препарата Терафлекс® не установлена ни для одного СНЯ.

Текущее исследование имеет ряд ограничений, которые определяются его неинтервенционным характером: не предусмотрено проведения рандомизации, ослепления, отбора пациентов согласно строгим критериям включения/исключения; в связи с отсутствием группы сравнения невозможно провести сравнительный анализ эффективности. Вместе с тем это исследование дает ценную информацию об эффективности и безопасности препарата при применении в рутинной клинической практике, а также о характеристиках пациентов, которым проводится лечение. Проспективный дизайн и электронный сбор данных позволяют значительно повысить качество и достоверность



**Рис. 4.** Результаты оценки частоты боли (а), скованности (б) и выраженности тугоподвижности (в) в ТС по опроснику HOOS на момент визита 1 (исходно) и визита 2 (16–24-я неделя лечения)

**Fig. 4.** Results of assessing the frequency of pain (a), stiffness (b), and severity of rigidity (c) in the hip joint according to the HOOS questionnaire at Visits 1 (at baseline) and 2 (at 16–24 weeks of treatment)

получаемой информации.

Ограничением представленных результатов промежуточного анализа является также отсутствие сведений о длительности применения НПВП и других обезболивающих средств и динамике потребности в них на фоне лечения препаратом Терафлекс®. Это обусловлено недостаточным объемом данных в связи с коротким сроком наблюдения в рамках промежуточного анализа. Данные показатели эффе-

Результаты оценки удовлетворенности лечением на момент визита 2 (16–24-я неделя лечения), n (%)

Results of assessing treatment satisfaction at Visit 2 (at 16–24 weeks of treatment), n (%)

Оценка	ОА КС (n=378)	ОА ТС (n=139)	Всего (n=517)
Очень неудовлетворен	3 (0,8)	1 (0,7)	4 (0,8)
Неудовлетворен	9 (2,4)	7 (5,0)	16 (3,1)
Затрудняюсь ответить	72 (19,1)	32 (23,0)	104 (20,1)
Удовлетворен	217 (57,4)	80 (57,6)	297 (57,5)
Очень удовлетворен	77 (20,4)	19 (13,7)	96 (18,6)
Итого	378 (100)	139 (100)	517 (100)

**Примечание.** К моменту проведения промежуточного анализа полные данные были доступны для 517 пациентов.

**Note:** n – the number of patients in the complete population dataset. At the time of the interim analysis, complete data were available for 517 patients.

ктивности лечения будут проанализированы после завершения исследования.

**Заключение.** Результаты промежуточного анализа данных, полученных через 4–6 мес терапии препаратом Терафлекс®, свидетельствуют о снижении частоты и интенсивности боли и других клинических симптомов ОА, а также об улучшении функциональной активности и качества жизни у пациентов с ОА КС или ТС после первого курса терапии. Большинство пациентов были удовлетворены лечением.

Частота НЯ, связанных с исследуемым препаратом, была низкой, а их характер соответствовал известной информации о его побочных эффектах.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность Радьковой Е.А. (ООО «ОСТ Рус», Санкт-Петербург, Россия), а также сотрудникам медицинского отдела АО «Байер» Калентьевой Ю.В. и Соколову К.А. за техническую помощь при подготовке текста статьи и поиск научных источников.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nuesch E, Dieppe P, Reichenbach S, et al. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ*. 2011 Mar 8; 342:d1165. doi: 10.1136/bmj.d1165.
- Turkiewicz A, Kiadaliri AA, Englund M. Cause-specific mortality in osteoarthritis of peripheral joints. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Jun;27(6):848–854. doi: 10.1016/j.joca.2019.02.793. Epub 2019 Feb 21.
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Feb; 16(2):137–62. doi:10.1016/j.joca.2007.12.013.
- Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther*. 2014 Jun;142(3):362–74. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.002. Epub 2014 Jan 21.
- Lila AM, Denisov LN, Zotkin EG, et al. Pharmacological Management of Osteoarthritis With a Focus on Symptomatic Slow-Acting Drugs: Recommendations From Leading Russian Experts. *J Clin Rheumatol*. 2020 Jul 24. doi: 10.1097/RHU.0000000000001507. Online ahead of print.
- Qiu GX, Weng XS, Zhang K, et al. A multi-central, randomized, controlled clinical trial of glucosamine hydrochloride/sulfate in the treatment of knee osteoarthritis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2005 Nov 16;85(43):3067–70.
- Zegels B, Crozes P, Uebelhart D, et al. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Jan; 21(1):22–7. doi: 10.1016/j.joca.2012.09.017. Epub 2012 Oct 8.
- Lippiello LW. Beneficial effect of cartilage structure modifying agents tested in chondrocyte and rabbit instability model osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 1999;(42):256.
- Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006 Feb 23; 354(8):795–808. doi: 10.1056/NEJMoa052771.
- Lapane KL, Sands MR, Yang S, et al. Use of complementary and alternative medicine among patients with radiographic-confirmed knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Jan;20(1):22–8. doi: 10.1016/j.joca.2011.10.005.
- Беневоленская ЛИ, Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ. Эффективность препарата Терафлекс у больных с остеоартритом коленных и тазобедренных суставов. Русский медицинский журнал. 2005;13(8):525–7. [Benevolenskaya LI, Alekseeva LI, Zaitseva EM. Effectiveness of teraflex in patients with osteoarthritis of the knee and hip joints. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2005;13(8):525–7. (In Russ.)].
- Ли́ла АМ, Мазуров ВИ, Шидловская ОВ и др. Терафлекс в комплексной терапии остеоартрита коленных суставов и остеохондроза позвоночника (результаты клинического исследования). Русский медицинский журнал. 2005;13(24):1618–22. [Lila AM, Mazurov VI, Shidlovskaya OV, et al. Teraflex in the treatment of osteoarthritis of the knee and degenerative disc disease of the spine (the results of a clinical study). *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2005;13(24):1618–22. (In Russ.)].
- Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Шарпова ЕП и др. Сравнение постоянного и интермиттирующего лечения больных Остеоартритом коленных суставов комбинированным препаратом «Терафлекс». Научно-практическая ревматология. 2008;46(3):68–72. [Alekseeva LI, Kashevarova NG, Sharapova EP, et al. Comparison of continuous and intermittent treatment of patients with knee osteoarthritis with combined drug «Teraflex». *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(3):68–72. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-662
- Елисеева ЛН, Бледнова АЮ, Оранский СП. Преимущества и потенциальные возможности применения препарата Терафлекс в лечении остеоартрита. Русский медицинский журнал. 2014;22(6):1–6. [Eliseeva LN, Blednova AYU, Oranskii SP. Advantages and potential applications of teraflex in the treatment of osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;22(6):1–6. (In Russ.)].
- Поворознюк ВВ, Насонов ЕЛ. Эффективность и безопасность двух схем лечения препаратом Терафлекс у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Рецепт. 2008;(2):98–101.

[Povoroznyuk VV, Nasonov EL. Effectiveness and safety of two treatment regimens with teraflex in patients with knee osteoarthritis. *Retsept*. 2008;(2):98-101. (In Russ.)].

16. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Бабаева АР и др. Возможности фармакологического лечения остеоартрита: фокус на симптоматические медленно действующие препараты (SYSADOA) и индивидуальные особенности пациента. Резолюция международного совещания экспертов. Современная ревматология. 2019;13(4):143-7. [Lila AM, Alekseeva LI, Babaeva AR, et al. Pharmacological treatment options for osteoarthritis: focus on symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA)

and individual patient characteristics: Resolution of the International Expert Meeting. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):143-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-143-147

17. Российское научное общество терапевтов. Клинические рекомендации «Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике». 2016.

[Russian scientific society of therapists. Clinical recommendations «Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in general medical practice». 2016.]

18. Roos EM, Lohmander LS. The Knee

injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): from joint injury to osteoarthritis. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Nov 3;1:64. doi: 10.1186/1477-7525-1-64.

19. Lyman S, Lee YY, McLawhorn AS, et al. What Are the Minimal and Substantial Improvements in the HOOS and KOOS and JR Versions After Total Joint Replacement? *Clin Orthop Relat Res*. 2018 Dec;476(12):2432-41.

20. Kemp JL, Collins NJ, Roos EM, et al. Psychometric properties of patient-reported outcome measures for hip arthroscopic surgery. *Am J Sports Med*. 2013 Sep;41(9):2065-73.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.07.2020/6.08.2020/13.08.2020

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Байер». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Bayer. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

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

Тельшев К.А. <https://orcid.org/0000-0001-8424-4544>

Баранов А.А. <https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Трофимов Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-3236-4485>