

Терапевтический потенциал лекарственного препарата на основе неомыляемых соединений авокадо и сои¹ при лечении остеоартрита: данные российских и международных исследований (описательный обзор)

Каратеев А.Е.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Медленнодействующие симптоматические средства (SYSADOA) занимают одну из ведущих позиций в комплексном лечении остеоартрита (ОА). Эти препараты оказывают симптоматическое и структурно-модифицирующее действие, при этом обладают хорошей переносимостью и крайне редко вызывают серьезные нежелательные реакции (НР). В настоящем обзоре рассматривается доказательная база применения одного из наиболее популярных SYSADOA – препарата неомыляемых соединений авокадо и сои (НСАС, Пиаскледин 300).

Цель обзора – максимально полный анализ клинических исследований НСАС при ОА.

Материал и методы. В англоязычной (PubMed) и русскоязычной (eLIBRARY.ru) электронных библиотеках был проведен поиск публикаций, в которых представлены клинические исследования эффективности и безопасности НСАС при ОА. Среди англоязычных работ отобрано 3 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) симптоматического действия НСАС (n=587), 2 РКИ структурно-модифицирующего действия НСАС (n=562), 1 РКИ, в котором сравнивался эффект НСАС и хондроитина сульфата (n=364), и 1 наблюдательное исследование НСАС в реальной практике (n=4185). Среди русскоязычных публикаций были найдены 1 наблюдательное исследование НСАС в реальной практике (n=6448) и 5 работ, содержащих данные открытых клинических исследований НСАС (n=356).

Результаты и обсуждение. Согласно результатам представленных исследований, НСАС обладают доказанной эффективностью в отношении снижения интенсивности боли и нарушения функции при ОА коленного сустава; имеются сведения, подтверждающие структурно-модифицирующее действие НСАС при ОА тазобедренного сустава (ТБС). Данное лекарственное средство характеризуется хорошей переносимостью: в РКИ частота НР на фоне применения НСАС и плацебо была сопоставима. В наблюдательных исследованиях (n=10 634) не зафиксировано серьезных НР, связанных с приемом НСАС.

Заключение. Имеется серьезная доказательная база целесообразности активного применения НСАС при ОА КС. Учитывая сходство патогенеза ОА различных локализаций, данные отдельных успешных исследований и благоприятный профиль безопасности, применение НСАС может рассматриваться также как компонент комплексного лечения ОА ТБС, суставов кистей и позвоночника.

Ключевые слова: остеоартрит; неомыляемые соединения авокадо и сои; Пиаскледин 300; эффективность; структурно-модифицирующее действие; безопасность.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Ли́ла АМ. Терапевтический потенциал лекарственного препарата на основе неомыляемых соединений авокадо и сои при лечении остеоартрита: данные российских и международных исследований (описательный обзор). Современная ревматология. 2022;16(2):48–55. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-48-55

Therapeutic potential of a drug based on avocado and soy unsaponifiable compounds¹ in the treatment of osteoarthritis: data from Russian and international studies (descriptive review)

Karateev A.E.¹, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia

¹Все данные клинических исследований, представленных в настоящем обзоре, получены при использовании оригинального препарата Пиаскледин 300 (Laboratoires Expanscience, Франция).

¹All data from clinical studies presented in this review were obtained using the original drug Piascledine 300 (Laboratoires Expanscience, France).

Slow-acting symptomatic drugs (SYSADOA) occupy one of the leading positions in the complex treatment of osteoarthritis (OA). These drugs have a symptomatic and structure-modifying effect, while they are well tolerated and rarely cause serious adverse reactions (AEs). This review examines the evidence base for the use of one of the most popular SYSADOAs, avocado-soybean unsaponifiable compounds (ASACs, Piascledine 300).

Objective: to provide the most complete analysis of clinical trials of ASACs in OA.

Patients and methods. We performed a search in English-language (PubMed) and Russian-language (eLIBRARY.ru) electronic libraries for publications on clinical studies of the efficacy and safety of ASACs in OA. Among the English-language publications were selected: 3 randomized controlled trials (RCTs) of ASACs and their symptomatic effect (n=587), 2 RCTs of the structure-modifying effect of ASACs (n=562), 1 RCT comparing the effect of ASACs and chondroitin sulfate (n=364), and 1 observational study of ASACs in real practice (n=4185). Among the Russian-language publications, 1 observational study of ASACs in real practice (n=6448) and 5 papers containing data from open clinical trials of ASACs (n=356) were found.

Results and discussion. According to the results of the presented studies, ASACs have proven efficacy in reducing the intensity of pain and dysfunction in knee OA. There are data confirming the structure-modifying effect of ASACs in OA of the hip joint (HJ). This drug is well tolerated: in RCTs, the incidence of AEs during ASACs and placebo usage was comparable. In observational studies (n=10 634), there were no serious AEs associated with the use of ASACs.

Conclusion. There is a robust evidence base for the expediency of the active use of ASACs in knee OA. Given the similarity of the pathogenesis of OA of different localizations, the data of individual successful studies and a favorable safety profile, the use of ASACs can also be considered as a component of the complex treatment of OA of the hip joint, hand joints and spine.

Key words: osteoarthritis; unsaponifiable compounds of avocado and soy; Piascledine 300; efficiency; structural-modifying action; security.

Contact: Andrey Evgenievich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Lila AM. Therapeutic potential of a drug based on avocado and soy unsaponifiable compounds in the treatment of osteoarthritis: data from Russian and international studies (descriptive review). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):48–55. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-48-55

Остеоартрит (ОА) – наиболее распространенное ревматическое заболевание, которое характеризуется прогрессирующим поражением всех структур сустава, хронической болью и нарастающей потерей функции скелетно-мышечной системы. ОА приводит к стойкой утрате трудоспособности, значительно ухудшению качества жизни, повышению риска развития коморбидных заболеваний. По данным Минздрава России, в нашей стране насчитывается более 4,3 млн пациентов с ОА, в то же время в эпидемиологическом исследовании, проведенном в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», этот показатель составил более 14,3 млн. Широкая распространенность ОА, являющегося одной из ведущих причин инвалидизации в современной популяции, высокие затраты на лечение (в том числе хирургическое – тотальное эндопротезирование крупных суставов) и социальную поддержку пациентов определяют важную медицинскую и общественное значение рациональной терапии этого заболевания [1–4].

Современная концепция ведения пациентов с ОА основывается на комбинированном применении немедикаментозных и медикаментозных методов, направленных на контроль основных симптомов заболевания (прежде всего, боли), замедление прогрессирования структурных изменений суставов и эффективную реабилитацию пациентов. Одну из центральных позиций в лечении ОА, по мнению ведущих российских и зарубежных экспертов, занимают медленнодействующие симптоматические средства (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA) [1, 2].

SYSADOA оказывают комплексное анальгетическое, противовоспалительное и структурно-модифицирующее действие, сочетающееся с благоприятным профилем переносимости и низкой частотой системных нежелательных реакций (НР), что дает возможность использовать их даже у пациентов с серьезной коморбидной патологией. Эти преимущества позволяют рекомендовать SYSADOA как средство «первой линии» при ОА [1, 2].

Одним из наиболее известных SYSADOA является препарат на основе неомыляемых соединений авокадо и сои (НСАС) – Пиаскледин 300 (Piascledine® 300) [5]. Это комплексный продукт растительного происхождения: входящее в его состав масло авокадо содержит полиолы (15%), стерины (4–20%), насыщенные углеводороды с длинной цепью (5%), сквален (2%) и токоферолы; основными компонентами масла сои являются стерины (40–50%), токоферолы (10%), терпеновые спирты (1–10%), метилстеролы (<5%), сквален (4%), насыщенные углеводороды (1%) и алифатические спирты (<1%) [6, 7].

Согласно исследованиям *in vitro* (на культурах хондроцитов), НСАС снижают синтез ряда субстанций, участвующих в развитии хронического воспаления и клеточного повреждения, таких как окись азота (NO), интерлейкины (ИЛ) 1β, 6 и 8, матриксные металлопротеиназы (ММП). НСАС способствуют пролиферации и дифференцировке хондроцитов (в том числе образованию и повышению активности факторов роста, в частности, трансформирующего фактора роста β), активируют синтез агрекана – протеогликана, составляющего основу межклеточного матрикса хряща, стимулируют образование естественного гиалуроната и коллагена II типа [5–7].

Эффективность и безопасность НСАС при лечении ОА прошла серьезную проверку в серии плацебо-контролируемых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и масштабных наблюдательных работ, основанных на анализе применения этих препаратов в реальной клинической практике. Также был проведен ряд метаанализов, в которых оценивалось влияние НСАС на боль, функциональный статус и прогрессирование структурных изменений при ОА коленного (КС) и тазобедренного (ТБС) суставов.

Метаанализы и обзоры, посвященные НСАС, опираются прежде всего на данные РКИ, в то время как на основании результатов наблюдательных исследований (в том числе описанных в русскоязычных публикациях) не всегда возможно

объективно оценить многие аспекты клинического использования данного лекарственного средства.

Цель настоящего обзора — максимально полный анализ клинических исследований НСАС при ОА.

Материал и методы. Проведен поиск публикаций, размещенных в электронных библиотеках PubMed (англоязычные источники) и eLIBRARY.ru (русскоязычные источники) по следующим ключевым словам: «неомыляемые соединения авокадо и сои» («avocado/soybean unsaponifiables»), «Пиаскледин» («piasclidine»), «остеоартрит» («osteoarthritis»), «остеоартроз» («osteoarthrosis»), «лечение» («treatment»). Рассматривались публикации, в которых ключевые слова упоминались в заголовке или резюме статьи. Затем были отобраны оригинальные исследования с участием пациентов, в которых оценивались эффективность и безопасность НСАС (Пиаскледин 300) при лечении ОА.

В анализ не включали клинические работы, если в них не были указаны цель исследования, критерии отбора больных, применялись нестандартные методы оценки эффективности лечения, а число пациентов в исследуемых группах не превышало 20.

Краткое описание отобранных исследований представлено в табл. 1–4. Исследования сгруппированы по следующим позициям: плацебо-контролируемые РКИ эффективности и безопасности НСАС при ОА КС и ОА ТБС; плацебо-контролируемые РКИ структурно-модифицирующего действия НСАС при ОА ТБС; масштабные наблюдательные исследования эффективности и безопасности НСАС в реальной клинической практике; сравнение эффективности и безопасности НСАС и других SYSADOA; русскоязычные публикации: открытые исследования эффективности и безопасности НСАС при ОА.

Последний метаанализ клинических исследований НСАС, выполненный М. Simental-Mendia и соавт. [8], был опубликован в 2019 г. С этого времени в мировой научной печати не появлялось результатов новых плацебо-контролируемых РКИ, в которых бы оценивались эффективность и безопасность НСАС (Пиаскледин 300). Рассматриваемые нами наблюдательные и открытые клинические исследования, в том числе опубликованные в русскоязычных источниках, имели гетерогенный дизайн, что сделало невозможным проведение их полноценного метаанализа. Поэтому в настоящей работе мы ограничились методическим обзором работ, содержащих данные о терапевтическом действии и безопасности НСАС (Пиаскледин 300) при ОА.

Результаты. В библиотеке PubMed было найдено 105 ссылок на статьи, опубликованные с 1972 по 2022 г., в которых присутствовали ключевые слова («avocado soybean unsaponifiables»). Клинические исследования были представлены в 14 из этих работ, метаанализы — в 8, обзоры — в 33, лабораторные исследования — в 38, другие аспекты лечения ОА и применения SYSADOA — в 12.

Среди англоязычных публикаций 7 являлись оригинальными клиническими исследованиями эффективности и безопасности НСАС, проведенными на большом клиническом материале с использованием именно лекарственного препарата Пиаскледин 300 (6 РКИ и 1 масштабное наблюдательное исследование). Эти публикации мы рассматриваем в настоящем обзоре.

Среди других 7 англоязычных ссылок на клинические исследования НСАС 2 оказались переводами резюме рос-

сийских работ. Еще в 1 статье описано применение НСАС в ветеринарной практике. Одна недавно опубликованная работа посвящена оценке эффективности и безопасности НСАС, но не Пиаскледин 300, а другого препарата со сходным составом.

В этом РКИ участвовали 139 больных ОА КС, получавших НСАС 300 мг или плацебо в течение 3 мес. Существенного различия в эффективности активного лекарственного средства и плацебо не выявлено: выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) снизилась с $4,4 \pm 0,3$ до $3,56 \pm 0,2$ см и с $4,6 \pm 0,3$ до $3,76 \pm 0,3$ см соответственно ($p=0,66$), индекс WOMAC общий — с $67,56 \pm 15,3$ до $56,59 \pm 17,8$ и с $63,98 \pm 16,1$ до $55,85 \pm 18,9$ соответственно ($p=0,83$) [9].

В 2 клинических исследованиях оценивалось влияние НСАС на состояние антиоксидантной системы и метаболический статус пациентов с ОА. В этих работах рассматривались только лабораторные показатели и не приведены данные о влиянии НСАС на клинические проявления заболевания [10, 11]. Еще 1 работа была посвящена использованию НСАС при лечении ОА височно-нижнечелюстного сустава, однако в ней было недостаточно участников (по 7 в основной и контрольной группах), чтобы получить значимые различия по динамике клинических показателей [12].

В библиотеке eLIBRARY.ru нами найдено 174 ссылки на русскоязычные статьи, опубликованные с 2005 по 2022 г., в которых присутствовали отмеченные выше ключевые слова («неомыляемые соединения авокадо сои» или «Пиаскледин»). Среди этих работ было 20 статей, посвященных клиническим исследованиям, 36 — обзоров, 4 публикации по экономическим аспектам применения SYSADOA, в 114 имелось лишь косвенное упоминание НСАС. Среди статей, содержащих данные клинических исследований, было 6 оригинальных работ: 1 наблюдательное и 5 открытых клинических исследований. В 6 работах представлены исследования с числом участников менее 20 или с нечетко обозначенным дизайном, еще 8 публикаций носили вторичный характер (см. схему).

Плацебо-контролируемые РКИ эффективности и безопасности НСАС при ОА КС и ОА ТБС

Имеется 3 хорошо организованных с позиций доказательной медицины РКИ, в которых оценивалось терапевтическое действие НСАС при ОА КС и ОА ТБС [13–15] (см. табл. 1). В них участвовали 587 пациентов, исходно испытывавших умеренную или выраженную боль (≥ 40 мм по ВАШ) и нуждавшихся в регулярном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Во всех 3 работах через 3–6 мес наблюдения отмечалось значимое преимущество результатов лечения у пациентов, получавших НСАС, по сравнению с пациентами, использовавшими плацебо, по таким параметрам, как динамика боли в суставах, функционального индекса Лекена и потребности в НПВП. По данным метаанализа М. Simental-Mendia и соавт. [8], средневзвешенное различие (СВР) по динамике боли составило $-9,64$ мм (95% доверительный интервал, ДИ от $-17,4$ до $-1,8$; $p=0,02$). При ОА КС СВР равнялось для динамики боли $-17,4$ мм (95% ДИ от $-25,9$ до $-8,8$; $p<0,0001$); для динамики индекса Лекена $-2,3$ (95% ДИ от $-2,9$ до $-1,8$; $p<0,00001$). При этом в группах НСАС и плацебо не выявлено различий по частоте НР: относительный риск (ОР) — $1,02$ (95% ДИ $0,83$ – $1,25$; $p=0,88$).

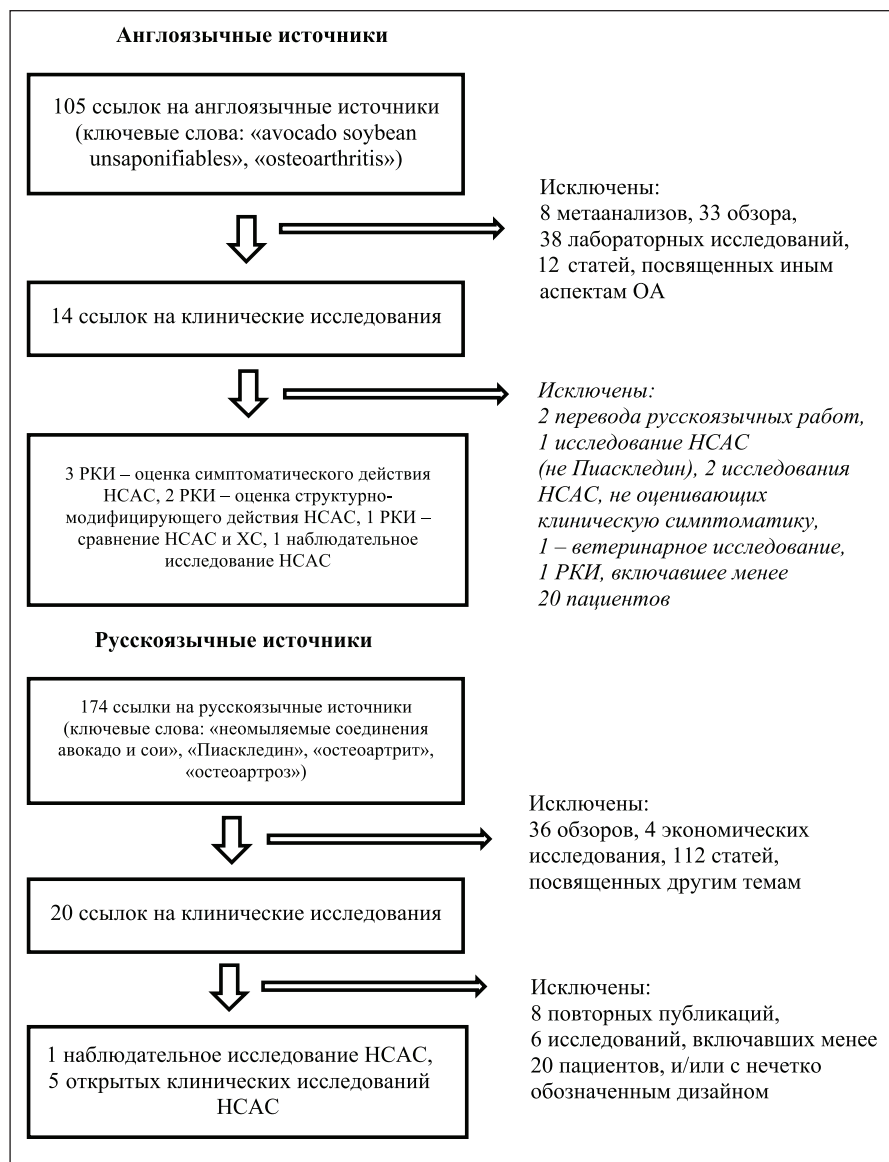


Схема отбора данных литературы
Literature selection scheme

Плацебо-контролируемые РКИ структурно-модифицирующего действия НСАС при ОА ТБС

Было проведено 2 длительных (24- и 36-месячных) РКИ, в которых оценивалось влияние НСАС на прогрессирование ОА ТБС [16, 17] (см. табл. 2). Критерием оценки являлась динамика размера суставной щели (СЩ), которая отражает темпы деструкции суставного хряща при ОА. Размер СЩ определялся при рентгенографии ТБС с анонимным анализом полученных изображений двумя независимыми экспертами. Суммарно в эти работы было включено 562 больных с достоверным диагнозом ОА ТБС, наличием суставной боли не менее 6–12 мес и признаками сужения СЩ при прямой рентгенографии таза. Статистически значимых различий в динамике сужения СЩ в группах НСАС и плацебо не выявлено: СВР составило 0,3 мм (95% ДИ от -0,1 до 0,69; $p=0,14$). Однако в исследовании М. Lequesne и соавт. [16] было отмечено статистически значимо меньшее сужение СЩ на фоне приема НСАС в группе пациентов,

исходно имевших более выраженные структурные изменения ТБС; в исследовании Е. Maheu и соавт. [17] – статистически значимо меньшее число пациентов с выраженным прогрессированием (сужением СЩ $>0,5$ мм) на фоне приема НСАС. Число НР у пациентов, получавших НСАС и плацебо, не различалось.

Масштабные наблюдательные исследования эффективности и безопасности НСАС в реальной клинической практике

Имеются 2 масштабных наблюдательных исследования, в которых оценивался терапевтический потенциал НСАС при ОА КС в реальной клинической практике [18, 19] (см. табл. 3). Суммарное число пациентов, включенных в эти работы, составило 10 634, длительность наблюдения – 3 и 6 мес. Согласно полученным результатам, на фоне приема НСАС отмечались существенное снижение выраженности боли по сравнению с исходным уровнем (в среднем на 77,7 и 66,4%) и улучшение функционального статуса и потребности в НПВП (более чем в 2 раза). Важно указать на хорошую переносимость НСАС: НР зафиксированы у единичных пациентов, при этом серьезных НР не было.

Сравнение эффективности и безопасности НСАС и других SYSADOA

Единственным крупным хорошо организованным (двойным слепым) многоцентровым исследованием, в котором проводилось сравнение эффективности НСАС и другого представителя SYSADOA, является работа К. Pavelka и соавт. [20]. В нее было включено 364 пациента с ОА КС, получавших НСАС 300 мг/сут или хондроитина сульфат (ХС) 400 мг 3 раза в сутки в течение 6 мес. В качестве дополнительного анальгетика пациенты могли использовать парацетамол «по требованию». Согласно полученным данным, динамика индекса WOMAC боль в исследуемых группах НСАС и ХС не различалась: исходно – $241,0 \pm 72,37$ и $245,5 \pm 70,02$, через 3 мес – $155,7 \pm 101,21$ и $149,9 \pm 100,64$, через 6 мес – $124,6 \pm 97,29$ и $114,4 \pm 99,82$. Соответственно, снижение WOMAC боль через 3 мес составило 35,4 и 39,0%, через 6 мес – 48,3 и 53,4% (различия между группами статистически незначимы). Отсутствовали и различия по динамике WOMAC скованность, WOMAC нарушение функции и WOMAC общий. Интенсивность боли при движении (по ВАШ) исходно равнялась $61,3 \pm 13,67$ и $60,5 \pm 12,66$ мм, через 3 мес – $38,2 \pm 23,35$ и $35,6 \pm 23,04$ мм (снижение на 37,6 и 41,2%), через 6 мес – $30,0 \pm 23,54$ и $27,6 \pm 22,31$ мм (снижение на 56,7 и 58,5%), различия между группами статистически

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Плацебо-контролируемые РКИ эффективности и безопасности НСАС при ОА КС и ОА ТБС
Table 1. Placebo-controlled RCTs of the efficacy and safety of ASACs in knee OA and hip OA

РКИ	Группа больных	Срок наблюдения	Основной результат	Комментарии
Blotman F., 1997 [13]	163 больных ОА КС или ТБС. НСАС 300 мг vs плацебо	3 мес	Необходимость в приеме НПВП через 90 дней: 43% vs 70% ($p < 0,001$); динамика индекса Лекена от $-2,3 \pm 2,6$ до $-1,0 \pm 2,6$ ($p < 0,01$). Частота НР – 11,3% vs 12,0% ($p > 0,05$)	Четко показано преимущество НСАС по симптоматическому действию
Maheu E., 1998 [14]	164 больных ОА КС или ТБС. НСАС 300 мг vs плацебо	6 мес	Снижение интенсивности боли с $56,1 \pm 1,6$ до $35,3 \pm 2,3$ мм vs с $56,1 \pm 1,8$ до $45,7 \pm 2,6$ мм ($p < 0,003$); индекса Лекена с $9,7 \pm 0,3$ до $6,8 \pm 0,4$ vs с $9,4 \pm 0,3$ до $8,9 \pm 0,4$ ($p < 0,001$). Потребность в НПВП через 6 мес – 48% vs 63% ($p = 0,054$). Частота НР – 27,4% vs 25,6% ($p > 0,05$)	Убедительно продемонстрировано преимущество НСАС по симптоматическому действию
Appelboom T. и соавт., 2001 [15]	260 больных ОА КС. НСАС 300 мг vs НСАС 600 мг vs плацебо	6 мес	Снижение интенсивности боли до $24,2 \pm 21,2$ vs $28,3 \pm 20,8$ vs $42,4 \pm 21,4$ мм по ВАШ ($p < 0,01$); индекса Лекена до $5,5 \pm 3,6$ vs $6,5 \pm 3,5$ vs $7,8 \pm 3,4$ ($p < 0,01$); снижение потребности в НПВП на 50%: 71% vs 71% vs 36% ($p < 0,01$). Частота НР – 32,6% vs 27,9% vs 26,1% ($p > 0,05$)	Четко показано преимущество НСАС по симптоматическому действию. НСАС в дозе 600 мг/сут не превосходили НСАС в дозе 300 мг/сут

незначимы. Не получено различий и при использовании дополнительного анальгетика: если исходно пациенты принимали в среднем в день $1,24 \pm 1,1$ и $1,21 \pm 1,03$ таблетки, то через 3 мес – $1,09 \pm 1,083$ и $1,07 \pm 0,954$, а через 6 мес – уже $0,94 \pm 0,956$ и $0,94 \pm 0,943$. Не выявлено различия в частоте НР: суммарно в группе НСАС она составляла 20,8%, ХС – 24,2%. Лечение было прервано из-за развития НР у 4 и 5 больных соответственно. Таким образом, терапевтический потенциал и безопасность НСАС и ХС не различались; в качестве преимущества первого препарата К. Pavelka и соавт. [20] отметили более удобную для пациентов схему лечения – прием 1 раз в день по сравнению с необходимостью приема 3 раза в сутки для ХС.

Русскоязычные публикации: открытые исследования эффективности и безопасности НСАС при ОА

В России и странах бывшего СССР было проведено 5 открытых исследований, в которых оценивался терапевтический потенциал НСАС при ОА различной локализации [21–25] (см. табл. 4). Исследуемые группы включали от 30 до 130 пациентов, длительность лечения составляла от 3 до 6 мес, в одной из работ с дальнейшим наблюдением – до

12 мес. Во всех представленных публикациях было показано значимое снижение выраженности боли и функциональных нарушений на фоне применения НСАС, при этом эффект данного препарата в комбинации с НПВП превосходил действие только НПВП (контрольные группы). В связи с этим большой интерес представляет работа Л.И. Алексеевой и соавт. [23], изучавших эффективность НСАС при ОА суставов кистей. При использовании НСАС в комбинации с ибупрофеном 1200 мг/сут был отмечен более значимый результат по сравнению с монотерапией ибупрофеном 1200 мг/сут. Так, через 4 мес терапии прослеживалась отчетливая тенденция к более выраженному снижению индекса AUSCAN боль (Australian/Canadian Osteoarthritis Hand Index) и значимое различие в динамике индекса AUSCAN функция на фоне комбинированной терапии НСАС + ибупрофен. Частота НР при использовании НСАС была низкой, в том числе у пациентов с серьезным коморбидным фоном. При использовании НСАС + ибупрофен она составила 15%, в группе контроля – 50%.

Помимо работ, представленных в табл. 4, имеются еще как минимум 6 русскоязычных публикаций, в которых описывается успешное применение НСАС для лечения ОА и

Таблица 2. Плацебо-контролируемые РКИ структурно-модифицирующего действия НСАС при ОА ТБС
Table 2. Placebo-controlled RCTs of the structure-modifying effect of ASACs in hip OA

РКИ	Группа больных	Срок наблюдения	Основной результат	Комментарии
Lequesne M. и соавт., 2002 [16]	163 больных ОА ТБС. НСАС 300 мг vs плацебо	24 мес	Динамика размера СЩ у лиц с ее исходным сужением (\leq медианы, равной 2,45 мм): $-0,43 \pm 0,51$ vs $-0,86 \pm 0,62$ ($p < 0,01$); не было различий по динамике индекса Лекена и боли: через 1 год интенсивность боли – $31,8 \pm 22,2$ vs $30,8 \pm 26,7$ мм по ВАШ. Частота НР – 46% vs 50% ($p > 0,05$)	Показана способность НСАС замедлять прогрессирование ОА ТБС. Не подтверждено симптоматическое действие НСАС при ОА ТБС
Maheu E. и соавт., 2014 [17]	399 больных ОА ТБС. НСАС 300 мг vs плацебо	36 мес	Число больных с прогрессированием ОА (сужение СЩ $> 0,5$ мм) – 40,4% vs 50,3% ($p = 0,039$); не выявлено различий в динамике величины СЩ, индекса WOMAC, боли: $-4,26 \pm 2,51$ vs $-3,60 \pm 2,35$ мм по ВАШ. НР (как минимум 1 серьезная за 36 мес) – 32,5 vs 39,7% ($p = 0,14$)	Продемонстрирована способность НСАС замедлять прогрессирование ОА ТБС. Не подтверждено симптоматическое действие НСАС при ОА ТБС

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Масштабные наблюдательные исследования эффективности и безопасности НСАС в реальной клинической практике
Table 3. Large-scale observational studies of the efficacy and safety of ASACs in real clinical practice

РКИ	Группа больных	Срок наблюдения	Основной результат	Комментарии
Glusko P. и Stasiak M., 2016 [18]	4186 больных ОА КС. НСАС 300 мг	6 мес	Снижение интенсивности боли в покое с 1,8 до 0 см, при движении – с 5,6 до 1,9 см по ВАШ; индекса Лекена с 8,0 до 4,0; потребности в анальгетиках с 58,8 до 24,9% (p<0,001). НР отмечены у 10 пациентов	Продемонстрирован хороший симптоматический эффект НСАС
Каратеев А.Е. и соавт., 2019 [19]	6448 больных ОА КС. НСАС 300 мг + НПВП (кетопрофена лизиновая соль) в начале лечения	3 мес	Снижение интенсивности боли при движении с 63,7±12,0 до 14,2±11,8 мм, оценки общего самочувствия с 56,9±13,8 до 11,3±9,7 мм по ВАШ. Число пациентов, нуждавшихся в НПВП через 3 мес, – 44,0%. НР отмечены у 6,0%	Показан хороший симптоматический эффект НСАС

неспецифической боли в спине/дорсалгии. Однако эти исследования основаны на небольшом клиническом материале (исследуемые группы менее 20 человек) или имеют нечетко обозначенный дизайн, что ограничивает возможность интерпретации полученных результатов [26–31].

Обсуждение. Согласно представленным данным, препарат на основе НСАС (Пиаскледин 300) является действенным и безопасным средством для лечения ОА. Его эффект определяется оригинальным механизмом, направленным на стимуляцию анаболических процессов, прежде всего синтеза макромолекул внеклеточного матрикса хряща, включая протеогликаны, естественный гиалуронат и коллаген II типа. Кроме того, отмечены стимуляция синтеза и накопления агреканов (основных протеогликанов в хряще) в хондроцитах, ингибирование ИЛ1β-индуцированного синтеза простагландина E₂, активности ферментов коллагеназы ММР13 и стромелизина ММР3 за счет опосредованного снижения продукции провоспалительных цитокинов ИЛ6 и ИЛ8, а также стимуляции биосинтеза ингибитора активатора плазминогена 1 [5–7].

Симптоматическая эффективность Пиаскледина 300 (способность уменьшать боль и выраженность функциональных нарушений) доказана для ОА КС в серии из 3 плацебо-контролируемых РКИ. При этом различие в динамике боли между НСАС и плацебо (>15 мм по ВАШ) превышает уровень минимального клинически значимого различия (minimum clinically important difference, MCID), следовательно, может считаться ценным для клинической практики. По сути, различие между эффектом НСАС и плацебо достигает уровня, показанного в метаанализах РКИ для лекарственных препаратов, обладающих несомненным анальгетическим потенциалом, – НПВП и локальных инъекций глюкокортикоидов (ГК).

Дополнительным подтверждением терапевтического потенциала НСАС является успешный опыт применения этого препарата в реальной клинической практике. Хорошие результаты использования НСАС были получены в 2 масштабных наблюдательных исследованиях, включавших более 10 тыс пациентов с ОА КС, а также в ряде открытых клинических исследований.

Таблица 4. Русскоязычные публикации: открытые исследования эффективности и безопасности НСАС при ОА
Table 4. Russian-language publications: open trials of the efficacy and safety of ASACs in OA

РКИ	Группа больных	Срок наблюдения	Основной результат	Комментарии
Бадюкин В.В., 2007 [21]	92 больных ОА КС и ОА ТБС. НСАС 300 мг/сут + НПВП vs НПВП	6 мес	Снижение интенсивности боли с 63,7 до 23,4 мм vs с 57,3 до 35,8 мм по ВАШ (p<0,05); индекса Лекена с 9,7 до 3,7 vs 9,1 vs 4,7 (p<0,05). Частота НР – 12,5% vs 24%	Продемонстрирован хороший симптоматический эффект НСАС при ОА КС и ОА ТБС
Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., 2008 [22]	30 больных ОА позвоночника. НСАС 300 мг + нимесулид vs нимесулид	6 мес	Снижение интенсивности боли в спине с 53,6 до 13,8 мм vs с 54,3 до 31,6 мм по ВАШ (p<0,05); индекса Освестри с 56,6 до 21,6 vs с 57,9 до 35,1 (p<0,05). Частота НР – 2 vs 5	Получен хороший симптоматический эффект НСАС при боли в спине, связанной с ОА позвоночника
Алексеева Л.И. и соавт., 2010 [23]	40 больных ОА суставов кистей. НСАС 300 мг/сут + ибупрофен 1200 мг/сут vs ибупрофен 1200 мг/сут	4 мес	Снижение индекса AUSCAN боль с 200,3±53,8 до 97,6±64,4 vs с 185,9±49,0 до 131,5±89,4 (p>0,05), AUSCAN функция с 413,7±122,4 до 235,5±116,8 vs с 390,7±98,8 до 318,3±131,0 (p<0,05). Частота НР – 15% vs 50%	Показан хороший симптоматический эффект НСАС при ОА суставов кистей
Зборовский А.Б. и соавт., 2013 [24]	130 больных ОА КС. НСАС 300 мг/сут vs обычной терапии	3 мес	Снижение индекса WOMAC общий до 12,2±1,4 и 4,7±1,4 соответственно (p<0,001); индекса Лекена до 4,6±0,6 vs 1,7±0,6 (p<0,001). О НР не сообщается	Отмечен хороший симптоматический эффект на фоне приема НСАС
Богдан Н.М. и соавт., 2017 [25]	60 больных ОА КС. НСАС 300 мг/сут + мелоксикам vs комбинации ГС и ХС + мелоксикам	3 мес	Снижение интенсивности боли с 5,97±0,05 до 4,38±0,04 см vs с 5,96±0,06 до 5,63±0,03 см (p<0,05); индекса WOMAC боль с 154,17±12,3 до 105,53±6,9 vs с 154,31±13,3 до 116,33±6,9 (p<0,05). О НР не сообщается	Продемонстрировано преимущество НСАС перед комбинированным препаратом ГС и ХС

Конечно, симптоматический эффект НСАС, как и других SYSADOA, развивается постепенно, поэтому в дебюте лечения ОА этот препарат назначается в комбинации с быстродействующими анальгетиками – НПВП или парацетамолом. Однако в дальнейшем действие НСАС проявляется и нарастает, что дает возможность отказаться от приема НПВП или парацетамола более чем у 50% пациентов.

Однозначного подтверждения структурно-модифицирующего действия НСАС при ОА КС и ОА ТБС в клинических исследованиях не получено. Тем не менее по ряду вторичных «конечных точек», зафиксированных в ходе 2 длительных РКИ, можно говорить о признаках замедления прогрессирования ОА ТБС при лечении НСАС.

Принципиальным достоинством Пиаскледина 300 является низкая частота НР, практически такая же, как при использовании плацебо, что было продемонстрировано в серии приведенных выше клинических исследований. Безопасность Пиаскледина 300 подтверждается реальной клинической практикой. Так, по данным департамента безопасности лекарственных препаратов Laboratoires Expanscience, с 1990 по 2021 г. в мире было использовано 3,7 млрд доз Пиаскледина и зафиксировано всего 4112 спонтанных сообщений

о НР, связанных с его применением, 532 из которых можно было отнести к серьезным. Согласно этим данным, 1 случай НР приходился на 1,1 млн, 1 серьезная НР – на 8,5 млн принятых доз Пиаскледина 300. Наиболее часто отмечались НР со стороны желудочно-кишечного тракта (примерно у 3% пациентов). Диарея, боль в животе, диспепсия, вздутие живота и тошнота возникали в 0,4–1,1% случаев и не приводили к серьезным осложнениям.

Эти данные позволяют рассматривать НСАС как важнейший компонент комплексной терапии ОА при наличии серьезной коморбидной патологии, когда применение НПВП и локальных инъекций ГК может быть ограничено или невозможно. К числу преимуществ Пиаскледина 300 следует также отнести максимально удобную схему использования (1 капсула 1 раз в день).

Заключение. Таким образом, имеется серьезная доказательная база целесообразности активного применения НСАС при ОА КС. Учитывая сходство патогенеза ОА различных локализаций, результаты отдельных успешных исследований и благоприятный профиль безопасности, назначение НСАС может обсуждаться также как компонент комплексного лечения ОА ТБС, суставов кистей и позвоночника.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya*. [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p.]
2. Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. 2019;3(11):48-52. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis taking into account the updated international recommendations. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;3(11):48-52. (In Russ.)]
3. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;(1):32-9. [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2018;(1):32-9. (In Russ.)]
4. Quicke JG, Conaghan PG, Corp N, Peat G. Osteoarthritis year in review 2021: epidemiology & therapy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Feb;30(2):196-206. doi: 10.1016/j.joca.2021.10.003. Epub 2021 Oct 22.
5. Lambert C, Bellemere G, Boyer G, et al. Composition Analysis and Pharmacological Activity of Avocado/Soybean Unsaponifiable Products Used in the Treatment of Osteoarthritis. *Front Pharmacol*. 2022 Jan 10;12:781389. doi: 10.3389/fphar.2021.781389. eCollection 2021.
6. Pourentezari M, Sharifian Z, Mardani M, et al. Comparison of TGF- β 3 and avocado/soybean unsaponifiable on chondrogenesis of human adipose-derived stem cells on poly(lactic-co-glycolic) acid/hyaluronic acid hybrid scaffold. *Iran J Basic Med Sci*. 2021 Jan; 24(1):24-9. doi: 10.22038/ijbms.2020.44409.10391.
7. Salehi B, Rescigno A, Dettori T, et al. Avocado-Soybean Unsaponifiables: A Panoply of Potentialities to Be Exploited. *Biomolecules*. 2020 Jan 13;10(1):130. doi: 10.3390/biom10010130.
8. Simental-Mendia M, Sanchez-Garcia A, Acosta-Olivo CA, et al. Efficacy and safety of avocado-soybean unsaponifiables for the treatment of hip and knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int J Rheum Dis*. 2019 Sep;22(9):1607-15. doi: 10.1111/1756-185X.13658. Epub 2019 Jul 22.
9. Goudarzi R, Thomas P, Ryan S. Joint Dysfunctionality Alleviation along with Systemic Inflammation Reduction Following Arthrocentesis Treatment in Patients with Knee Osteoarthritis: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Feb 2;58(2):228. doi: 10.3390/medicina58020228.
10. Jangravi Z, Basereh S, Zaree Mahmoudabadi A, et al. Avocado/soy unsaponifiables can redress the balance between serum antioxidant and oxidant levels in patients with osteoarthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study. *J Complement Integr Med*. 2021 Apr 2;18(4):769-74. doi: 10.1515/jcim-2020-0265.
11. Martinez-Abundis E, Gonzalez-Ortiz M, Mercado-Sesma AR, et al. Effect of avocado soybean unsaponifiables on insulin secretion and insulin sensitivity in patients with obesity. *Obes Facts*. 2013;6(5):443-8. doi: 10.1159/000355720. Epub 2013 Oct 11.
12. Catunda IS, Vasconcelos BC, Andrade ES, Costa DF. Clinical effects of an avocado-soybean unsaponifiable extract on arthralgia and osteoarthritis of the temporomandibular joint: preliminary study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Aug;45(8):1015-22. doi: 10.1016/j.ijom.2016.01.008.
13. Blotman F, Maheu E, Wulwik A, et al. Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rev Rhum Engl Ed*. 1997 Dec;64(12):825-34.
14. Maheu E, Mazieres B, Valat JP, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month followup demonstrating a persistent effect. *Arthritis Rheum*. 1998 Jan; 41(1):81-91. doi: 10.1002/1529-0131(199801)41:1<81::AID-ART11>3.0.CO;2-9.
15. Appelboom T, Schuermans J, Verbruggen G, et al. Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double blind, prospective, placebo-controlled study. *Scand J Rheumatol*. 2001; 30(4):242-7. doi: 10.1080/030097401316909602.
16. Lequesne M, Maheu E, Cadet C, Dreiser RL. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 2002 Feb;47(1):50-8. doi: 10.1002/art1.10239.
17. Maheu E, Cadet C, Marty M, et al. Randomised, controlled trial of avocado-soybean unsaponifiable (Piascledine) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the ERADIAS study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb; 73(2):376-84. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202485.

18. Glusko P, Stasiak M. Symptom-modifying effects of oral avocado/soybean unsaponifiables in routine treatment of knee osteoarthritis in Poland. An open, prospective observational study of patients adherent to a 6-month treatment. *Reumatologia*. 2016;54(5): 217-26. doi: 10.5114/reum.2016.63661. Epub 2016 Nov 28.
19. Каратеев АЕ, Ли́ла АМ, Погожева ЕЮ и др. Какие факторы влияют на эффективность длительной анальгетической терапии при остеоартрите? Анализ данных многоцентрового 3-месячного исследования ПАРАЦЕЛЬС. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):68-75. [Karateev AE, Lila AM, Pogozheva EYu, et al. What factors affect the effectiveness of long-term analgesic therapy for osteoarthritis? Data analysis of the multi-center 3-month PARACELUS study. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019;91(5):68-75. (In Russ.)].
20. Pavelka K, Coste P, Geher P, Krejci G. Efficacy and safety of piасcledine 300 versus chondroitin sulfate in a 6 months treatment plus 2 months observation in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Rheumatol*. 2010 Jun;29(6):659-70. doi: 10.1007/s10067-010-1384-8. Epub 2010 Feb 24.
21. Бадокин ВВ. Пиаскледин – хондропротективный препарат с антицитокиновой активностью. *Consilium medicum*. 2007;(8):147-52. [Badokin VV. Piасcledin is a chondroprotective drug with anti-cytokine activity. *Consilium medicum*. 2007;(8):147-52. (In Russ.)].
22. Шостак НА, Правдюк НГ. Дегенеративное поражение позвоночника: представления о болезни, подходы к терапии (собственные данные). *Современная ревматология*. 2008;2(3):30-5. [Shostak NA, Pravdyuk NG. Degenerative lesion of the vertebral column: a new view of the disease, approaches to therapy (the authors' own findings). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2008;2(3): 30-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2008-485
23. Алексеева ЛИ, Чичасова НВ, Кашева-рова НГ и др. Применение пиаскледина при остеоартрозе суставов кистей. *Фарма-тека*. 2010;(10):48-55. [Alekseeva LI, Chichasova NV, Kashevarova NG, et al. The use of piасcledin in osteoarthritis of the joints of the hands. *Farmateka*. 2010;(10):48-55. (In Russ.)].
24. Зборовский АБ, Ахвердян ЮР, Сивордова ЛЕ и др. Эффективность применения неомыляемых соединений бобов сои и авокадо у сотрудников учреждений здравоохранения города Волгограда с остеоартрозом. *Медицина труда и промышленная экология*. 2013;(2):41-4. [Zborovsky AB, Akhverdyan YuR, Sivordova LE, et al. The effectiveness of the use of unsaponifiable compounds of soybeans and avocado in employees of healthcare institutions of the city of Volgograd with osteoarthritis. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2013;(2):41-4. (In Russ.)].
25. Богдан НМ, Якименко ЕА, Себов ДМ, Кравчук ОЕ. Применение препарата из сои и авокадо у женщин в менопаузальном периоде с остеоарозом коленных суставов и сопутствующим метаболическим синдромом. *Наука и мир*. 2017;(10-2):51-54. [Bogdan NM, Yakimenko EA, Sebov DM, Kravchuk OE. The use of soy and avocado preparation in menopausal women with osteoarthritis of the knee joints and concomitant metabolic syndrome. *Nauka i mir*. 2017;(10-2):51-54. (In Russ.)].
26. Меркулова ДМ, Онсин АА, Меркулов ИА. Пиаскледин в терапии хронической дорсалгии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(9):18-22. [Merkulova DM, Onsin AA, Merkulov IA. Piасcledin in the treatment of chronic dorsalgia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(9):18-22. (In Russ.)].
27. Алексеев ВВ, Алексеев АВ, Голдзон ГД. Неспецифическая боль внизу спины: от симптоматической терапии до патогенетически обоснованной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(2):51-5. [Alekseev VV, Alekseev AV, Goldzon GD. Nonspecific low-back pain: from symptomatic treatment to pathogenesis-based treatment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(2):51-5. (In Russ.)].
28. Шмидт ЕИ, Белозерова ИВ. Сравнительная эффективность и переносимость неомыляемых соединений авокадо/соевых бобов и их сочетания с внутрисуставным введением гиалуроновой кислоты у больных остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов. *Клиницист*. 2014;8(1):82-6. [Schmidt EI, Belozerova IV. Comparative efficacy and tolerability of unsaponifiable avocado/soy bean compounds and their combinations with intra-articular administration of hyaluronic acid in patients with osteoarthritis of the knee and hip joints. *Klinitsist*. 2014;8(1): 82-6. (In Russ.)].
29. Курята АВ, Черкасова АВ, Гармиш ИП. Эффективность препарата пиаскледин в комплексной терапии у пациентов с остеоартритом в условиях коморбидности. *Травма*. 2015;16(4):15-20. [Kuryata AV, Cherkasova AV, Garmish IP. Efficacy of piасcledin in complex therapy in patients with osteoarthritis in comorbidity conditions. *Travma*. 2015;16(4):15-20. (In Russ.)].
30. Ивашковский ОИ, Карасевская ТА, Джус МБ и др. Изучение эффективности и безопасности препарата пиаскледин в лечении больных с остеоартрозом коленных суставов. *Травма*. 2015;16(5):26-30. [Ivashkovsky OI, Karasevskaya TA, Dzhus MB, et al. Studying the efficacy and safety of piасcledin in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee joints. *Travma*. 2015;16(5): 26-30. (In Russ.)].
31. Цюрко БО, Пелепейченко АЮ, Раскалей ДВ и др. Комбинированная терапия хронической боли при вертеброгенной патологии, возможности Пиаскледина (ASU) и тразодона. *Международный неврологический журнал*. 2016;(2):135-9. [Tsyurko BO, Pelipeichenko AYU, Raskaley DV, et al. Combined therapy of chronic pain in vertebrogenic pathology, the possibilities of Piасcledin (ASU) and trazodone. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal*. 2016;(2): 135-9. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.02.2022/19.03.2022/22.03.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «Си Эс Си ЛТД». 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 CSC Ltd. 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.

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

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