

Оценка влияния курса терапии инъекционной формой хондроитина сульфата на длительность ремиссии и качество жизни у пациентов с остеоартритом

Коваленко П.С., Дыдыкина И.С., Алексеева О.Г., Шахраманова Е.Л.,
Потапова А.С., Глухова С.И., Зоткин Е.Г.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Обеспечение пролонгированного эффекта терапии и ее безопасности — важные задачи ведения пациентов с остеоартритом (ОА). Парентеральные формы хондроитина сульфата (ХС), используемые для базисной терапии ОА, характеризуются доказанной эффективностью и безопасностью и по сравнению с пероральными формами обладают большей биодоступностью, более быстрым наступлением симптом-модифицирующего эффекта и сохранением более стойкой ремиссии, что может значительно улучшить качество жизни пациентов.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и безопасность двухмесячного курса терапии инъекционным ХС, а также продолжительность сохранения положительной динамики после окончания лечения у пациентов с ОА коленных суставов (КС).

Материал и методы. В открытое проспективное наблюдательное исследование включено 35 больных (преимущественно женщины) 50–75 лет с ОА КС II–III стадии. Всем пациентам был назначен курс терапии раствором ХС (Мукосат® раствор) внутримышечно, первые 3 инъекции по 1 мл, далее по 2 мл через день (всего 25 инъекций). С помощью стандартных индексов и опросников оценивались основные клинические показатели исходно и в динамике (через 14, 30, 60 дней, 5 и 8 мес после начала лечения), а также результаты УЗИ КС исходно и при завершении терапии.

Результаты и обсуждение. Статистически значимое уменьшение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) отмечено через 14 дней после начала терапии, а через 2 мес у 94% пациентов значимо уменьшились боль в КС по ВАШ, индекс Лекена, индекс WOMAC (общий счет и компоненты). Отмечено значимое улучшение параметров KOOS и качества жизни по EQ-5D-3L. Отсутствие или слабая выраженность боли (ВАШ ≤ 40 мм) зарегистрированы в 54% случаев. Количество пациентов, нуждавшихся в постоянном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), сократилось в 3 раза, в эпизодическом их приеме — в 5 раз. Статистически значимо уменьшились толщина синовиальной оболочки КС, а также число пациентов с признаками синовита. Через 3 и 6 мес после окончания терапии у большинства пациентов (60%) сохранялись незначительная выраженность боли (≤ 40 мм по ВАШ) и существенно меньшая по сравнению с исходной потребность в НПВП. Переносимость инъекционного препарата ХС была хорошей, нежелательных лекарственных реакций не выявлено.

Заключение. Показаны не только безопасность и эффективность инъекционного ХС при ОА, но и длительное сохранение клинического эффекта (6 мес после окончания терапии) у большинства пациентов на фоне низкой потребности в НПВП.

Ключевые слова: остеоартрит коленных суставов; боль; индекс Лекена; индекс WOMAC; индекс KOOS; инъекционный хондроитин сульфат (Мукосат® раствор).

Контакты: Полина Сергеевна Коваленко; polina_dydykina@mail.ru

Для ссылки: Коваленко ПС, Дыдыкина ИС, Алексеева ОГ, Шахраманова ЕЛ, Потапова АС, Глухова СИ, Зоткин ЕГ. Оценка влияния курса терапии инъекционной формой хондроитина сульфата на длительность ремиссии и качество жизни у пациентов с остеоартритом. Современная ревматология. 2023;17(6):84–91. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-84-91

Evaluation of the impact of a course of therapy with an injectable form of chondroitin sulfate on the duration of remission and quality of life in patients with osteoarthritis **Kovalenko P.S., Dydykina I.S., Alekseeva O.G., Shakhramanova E.L., Potapova A.S., Glukhova S.I., Zotkin E.G.**

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Ensuring a long-lasting effect of the therapy and its safety are important tasks in the treatment of patients with osteoarthritis (OA). Parenteral forms of chondroitin sulfate (CS) used for the background therapy of OA are characterized by proven efficacy and safety and, compared to oral forms, have greater bioavailability, faster onset of symptom-modifying effect and maintenance of more stable remission, which can significantly improve patients' quality of life.

Objective: to evaluate the clinical efficacy and safety of two-month therapy with injectable CS and the duration of positive dynamics after the end of treatment in patients with knee OA (KOA).

Material and methods. The open prospective observational study involved 35 patients (mainly women) aged 50–75 years with stage II–III KOA. All patients were prescribed intramuscular therapy with a CS solution (Mucosat® solution), with the first three injections of 1 ml, followed by 2 ml every second day (25 injections in total). Standard indices and questionnaires were used to assess the main clinical indicators at baseline and over time (14, 30, 60 days, 5 and 8 months after the start of treatment), as well as the results of ultrasound examination of the knee at baseline and at the end of treatment.

Results and discussion. 14 days after the start of therapy, a statistically significant decrease in pain was observed applying the visual analogue scale (VAS), and after 2 months, 94% of patients had a significant decrease in knee pain according to VAS, Lequesne index and WOMAC index (total score and components). The KOOS parameters and quality of life according to EQ-5D-3L improved significantly. There was no pain or only minor pain (VAS ≤ 40 mm) in 54% of patients. The number of patients who had to take nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) constantly fell threefold, while occasional use fell fivefold. The thickness of the synovial membrane of the knee joint and the number of patients with signs of synovitis decreased significantly. At 3 and 6 months after the end of therapy, most patients (60%) still had minor pain (≤ 40 mm according to VAS) and a significantly lower need for NSAIDs compared to baseline. The injectable CS was well tolerated and no adverse drug events were noted.

Conclusion. We demonstrated both safety and efficacy and long-term maintenance of the clinical effect (6 months after the end of therapy) of injectable CS in the majority of OA patients, against the background of a low need for NSAIDs.

Keywords: osteoarthritis of the knee joints; pain; Lequesne index; WOMAC index; KOOS index; injectable chondroitin sulfate (Mucosat® solution).

Contact: Polina Sergeevna Kovalenko; polina_dydykina@mail.ru

For reference: Kovalenko PS, Dydykina IS, Alekseeva OG, Shakhramanova EL, Potapova AS, Glukhova SI, Zotkin EG. Evaluation of the impact of a course of therapy with an injectable form of chondroitin sulfate on the duration of remission and quality of life in patients with osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):84–91. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-84-91

Остеоартритом (ОА) страдает около 7% населения планеты (более 500 млн), преимущественно женщины [1]. С 1990 по 2019 г. число пациентов с ОА увеличилось на 48%. По данным на 2019 г., ОА занимает 15-е место среди основных хронических неинфекционных заболеваний человека, определяющих высокое бремя болезни, рассчитанное по количеству лет, прожитых с нарушением трудоспособности. Этот показатель неуклонно растет, причем не только в странах с высоким социально-демографическим индексом [1]. В Российской Федерации, согласно официальной статистике, около 4 млн больных ОА, что составляет примерно 2,9% взрослого населения. Однако, как показывают эпидемиологические исследования, число таких больных значительно выше — до 15 млн человек [2].

Комплексный подход к лечению ОА включает применение широкого круга нефармакологических методов и медикаментозных средств, среди которых особое место занимают препараты хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС). Используются также препараты для локальной инъекционной терапии ОА (внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов, гиалуроновой кислоты, многокомпонентных биорегуляционных препаратов), антидепрессанты, на поздних стадиях широко применяются хирургические методы лечения [3, 4].

ХС — один из наиболее изученных препаратов для терапии ОА, который обладает симптом- и структурно-модифицирующими свойствами, способствует активации синтеза протеогликанов, уменьшению выраженности воспаления в синовиальной оболочке (СО) за счет снижения активности простагландинов и ферментов, уменьшает боль [5]. Воспаление СО является частым, а в некоторых случаях — единственным клиническим проявлением ОА, а его выраженность коррелирует с тяжестью симптомов ОА [6].

Противовоспалительные свойства ХС реализуются через мембранные рецепторы хондроцитов CD44, TOLL-подобные рецепторы (TLR4) и молекулы межклеточной адгезии типа 1 (ICAM1). Связываясь с рецептором CD44, ХС может моду-

лировать воспалительные реакции, блокируя провоспалительные сигнальные пути NF-κB и активность таргетных генов ADAMTS, матриксных металлопротеиназ, интерлейкина 1β и iNOS. ХС увеличивает экспрессию трансформирующего фактора роста β1, который способствует синтезу гиалуроновой кислоты и коллагена II типа [7]. Кроме того, ХС снижает ангиогенез в синовиальной и хрящевой ткани [8] и влияет на субхондральную кость, уменьшая ее резорбцию посредством повышения уровня остеопротегерина (ОПГ) и подавления экспрессии генов RANK, тем самым увеличивая экспрессию ОПГ/RANK [9].

Согласно опубликованным данным, пероральные формы ХС и ГС имеют невысокую биодоступность (в среднем 10–25%) [10]. В Российской Федерации зарегистрированы парентеральные формы ХС, которые обладают высокой биодоступностью и оказывают быстрое симптом-модифицирующее действие, их эффективность доказана в рандомизированных клинических исследованиях. В соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Минздравом России [11, 12], при ОА ХС следует использовать внутримышечно в дозе 100–200 мг/сут через день, при этом клинический эффект (уменьшение боли, улучшение функции суставов и качества жизни) отмечается уже после 7–11 инъекций, а общая продолжительность курса лечения должна составлять 25–30 инъекций для достижения и сохранения более качественной ремиссии на протяжении до 6 мес. Наступление клинического эффекта в более ранние сроки и его пролонгация на длительное время могут значительно улучшить качество жизни пациентов с ОА.

В основе производства ХС фармацевтического качества лежат высокотехнологичные процессы, обеспечивающие наибольшую степень его очистки от белков и токсичных микроэлементов. В Европейской фармакопее за эталонный субстрат для производства ХС принята субстанция, полученная из трахеи крупного рогатого скота производства компании Bioiberica (Испания), содержащая оптимальное соотношение хондроитина-4-сульфата и хондроитина-6-сульфата (61% к

34%), что важно для сохранения фармакологической активности. Процесс производства данной субстанции способствует минимизации структурных модификаций (чрезмерной фрагментации) ХС и сохранению его биологических эффектов [13–15]. Эта субстанция используется для производства инъекционного раствора оригинального препарата ХС (Мукосат® раствор), который был разработан в 1992 г. и уже более 30 лет успешно применяется при ОА. Способ производства препарата и способ приготовления инъекционной формы ХС защищены патентами [16]. Запатентованная вязкость, составляющая 0,01–0,05 м³/кг, соответствует нормам Европейской фармакопеи и обеспечивает терапевтический эффект при снижении риска нежелательных постинъекционных реакций [17–18].

Возможности применения ХС для парентерального введения у пациентов с ОА в гериатрической практике представлены в обзоре Е.Г. Зоткина и соавт. [19]. Клинические достоинства инъекционного ХС, в том числе его безопасность, обсуждаются в работах И.С. Дыдыкиной и соавт. [6, 20].

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и безопасность двухмесячного курса терапии инъекционным ХС (Мукосат® раствор), а также продолжительность сохранения положительной динамики после окончания лечения у пациентов с ОА коленных суставов (КС).

Материал и методы. В открытое проспективное одноцентровое наблюдательное исследование включено 32 женщины и 3 мужчины в возрасте от 50 до 75 лет (в среднем 63,0±7,4 года) с ОА КС. У 25 (71,4%) из них была II, у 10 (28,6%) — III рентгенологическая стадия ОА. Хирургическое лечение не требовалось ни одному из больных. При включении в исследование 28 (80%) пациентов принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с разной периодичностью: 11 (31%) — постоянно (более 3 раз в неделю), 17 (48%) — эпизодически.

Пациентов отбирали для исследования на базе консультативно-диагностического отделения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой). Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой.

Критерии включения: пациенты с болью в КС ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 100 мм) и суммарным алгофункциональным индексом Лекена ≥ 4 балла, подписавшие форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения: пациенты, получавшие в течение предшествующих 3 мес симптоматические препараты замедленного действия, гиалуроновую кислоту или PRP-терапию; использовавшие в течение последнего месяца глюкокортикоиды внутрисуставно; имевшие ОА другой локализации; применявшие антикоагулянты прямого и непрямого действия;

имевшие противопоказания, указанные в инструкции изучаемого препарата, а также соматические заболевания в стадии декомпенсации.

У всех пациентов проводилась общая оценка состояния здоровья по ВАШ, определялись индексы Лекена, WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) и KOOS (Knee Injury And Osteoarthritis Outcome Score), качество жизни по EQ-5D-3L, выполнялись рентгенография и УЗИ КС (исходно и в динамике), биохимический анализ крови.

УЗИ КС проводил сертифицированный специалист по ультразвуковой диагностике на аппарате экспертного класса с использованием многочастотного линейного датчика (10–18 МГц) с техникой энергетического доплера (ЭД). УЗИ-признаками синовита считались: наличие внутрисуставного выпота и увеличение толщины СО >3 мм в режиме серой шкалы (В-режим) и гиперваскуляризация СО в режиме ЭД в соответствии с критериями OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials). Также выполнялась полуколичественная оценка синовита в зависимости от выраженности пролиферации СО и наличия выпота в баллах (от 0 до 3).

Все пациенты были обследованы до (визит 1), через 14 (визит 2), 30 (визит 3), 60 (визит 4) дней, 5 (визит 5) и 8 (визит 6) мес после начала терапии ХС. Визит 4 соответствовал завершению курса терапии (25 инъекций).

Все пациенты получали по показаниям НПВП в стандартных терапевтических дозах и ХС по схеме: первые 3 инъекции по 1 мл, далее по 2 мл через день (всего 25 инъекций).

Статистическая обработка выполнена с помощью приложения Microsoft Excel и программы Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США) с использованием методов параметрического и непараметрического анализа, включая χ^2 -критерий Пирсона, парный и непарный t-критерии Стьюдента. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, применяли критерии Манна–Уитни и Вилкоксона. Для определения взаимного влияния показателей выполняли корреляционный анализ по методу Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Все 35 пациентов завершили двухмесячный курс терапии инъекционным ХС. Положительная динамика основных показателей наблюдалась с 14-го дня терапии, а через 1 и 2 мес после начала лечения зафиксировано прогрессивное улучшение всех показателей. После окончания лечения боль по ВАШ и общий счет WOMAC статистически значимо снизились у 33 (94%) пациентов в среднем до 43,3±13,5 мм и 22,0±13,2 балла соответственно. 19 (54%) больных указали на отсутствие или слабую выраженность боли (≤ 40 мм по ВАШ). У 31 (88%) пациента отмечено уменьшение показателей WOMAC боль и WOMAC функция, а у 24 (68%) — WOMAC

Таблица 1. Динамика боли по ВАШ, индекса Лекена и качества жизни по EQ-5D-3L у пациентов с ОА КС, $M \pm \sigma$ ($n=35$)
Table 1. Dynamics of pain according to VAS, Lequesne index and quality of life according to EQ-5D-3L in patients with knee OA, $M \pm \sigma$ ($n=35$)

Показатель	Исходно	Через 14 дней	Через 1 мес	Через 2 мес	Через 5 мес	Через 8 мес
Боль по ВАШ, мм	63,6±10,8	59,4±11,8*	50,4±12,6*	43,3±13,5*	41,8±16,3*	43,3±16,9*
Индекс Лекена, баллы	9,3±2,2	8,6±2,3	6,6±2,0*	5,4±2,3*	4,8±2,8*	4,8±3,1*
EQ-5D-3L, баллы	0,54±0,22	0,57±0,23*	0,63±0,23*	0,66±0,18*	0,74±0,17*	0,72±0,14*

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

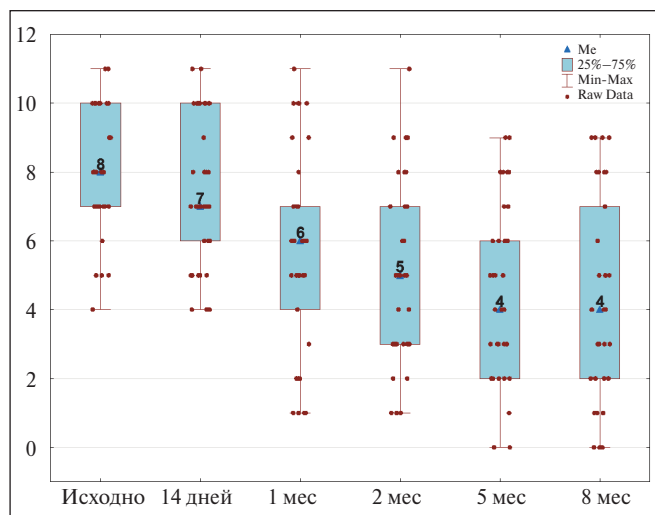


Рис. 1. Динамика боли по WOMAC ($n=35$). Здесь и на рис. 4–7: $p<0,05$ для всех визитов по сравнению с исходными значениями
Fig. 1. Dynamics of pain according to WOMAC ($n=35$). Here and in Fig. 4–7: $p<0.05$ for all visits compared to baseline values

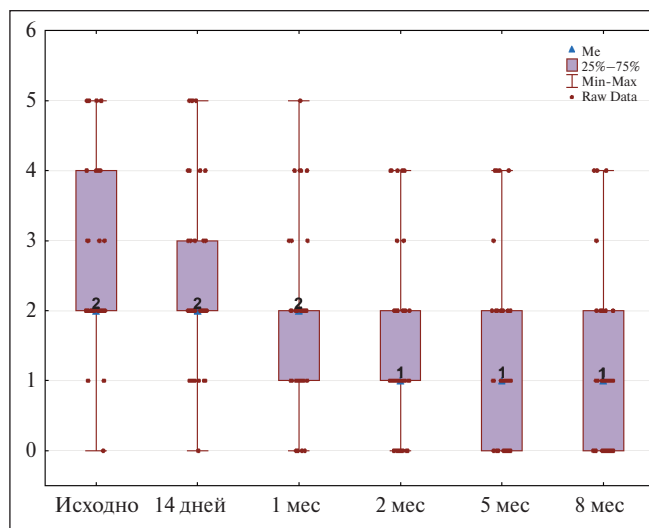


Рис. 2. Динамика скованности по WOMAC ($n=35$). Здесь и на рис. 3, 8 и 9: $p<0,05$ для всех визитов, кроме визита 1 (14 дней), по сравнению с исходными значениями
Fig. 2. Dynamics of stiffness according to WOMAC ($n=35$). Here and in Fig. 3, 8 and 9: $p<0.05$ for all visits except visit 1 (14 days), compared to baseline values

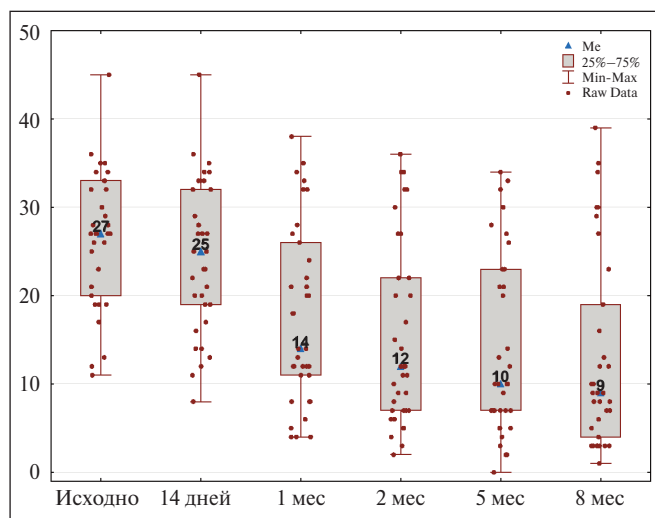


Рис. 3. Динамика функционального статуса по WOMAC ($n=35$)
Fig. 3. Dynamics of functional status according to WOMAC ($n=35$)

скованность. Зарегистрировано статистически значимое улучшение всех показателей по опроснику KOOS. Индекс EQ-5D-3L значимо увеличился по сравнению с исходным параметром (в среднем с $0,54\pm0,22$ до $0,66\pm0,18$). К визитам 5 и 6 (после завершения терапии) сохранялось значимое улучшение основных показателей по сравнению с их исходным уровнем (табл. 1, рис. 1–9). Для таких параметров, как боль по ВАШ, WOMAC боль, WOMAC общий, а также симптомы, боль, сложность выполнения ежедневных бытовых действий по KOOS, качество жизни по EQ-5D-3L, отмечено статистически значимое улучшение по сравнению с исходными данными после 14 дней терапии, для остальных показателей — после 30 дней терапии (визит 2).

Через 3 мес после завершения терапии инъекционной формой ХС (визит 5) эффект сохранялся (боль по ВАШ

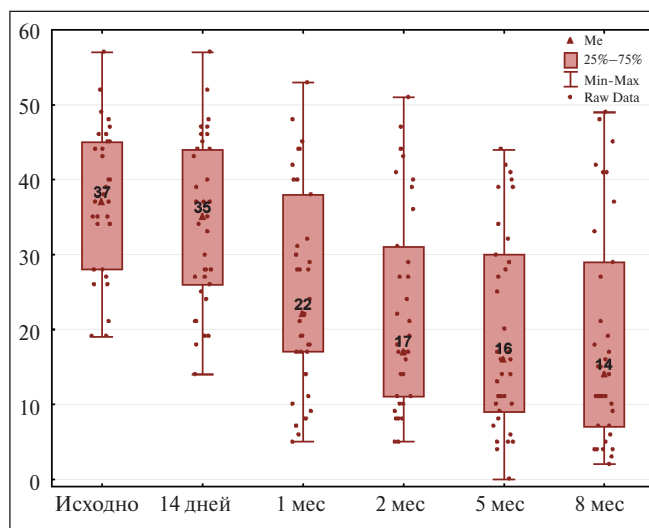


Рис. 4. Динамика индекса WOMAC общий ($n=35$)
Fig. 4. Dynamics of the WOMAC index (Total) ($n=35$)

была значимо меньше исходной), при этом количество пациентов, не испытывавших боли, или со слабой болью (≤ 40 мм по ВАШ) увеличилось до 21 (60%) по сравнению с визитом 4.

Через 6 мес после завершения терапии инъекционной формой ХС (визит 6) выраженность боли по ВАШ была сопоставима с таковой на момент визита 4, оставаясь значимо ниже исходного показателя. Количество пациентов с уровнем боли ≤ 40 мм по ВАШ было таким же, как и при визите 5, — 21 (60%; рис. 10).

Динамика показателей УЗИ КС. Наличие синовита при УЗИ подтверждено у 34 (97,1%) больных. Толщина СО >3 мм выявлена у 15 (42,9%) пациентов в правом КС и у 10 (28,6%) в левом КС. После лечения толщина СО значимо уменьшилась с $2,7\pm1,1$ до $2,4\pm1,0$ мм в правом КС и с $2,3\pm1,1$

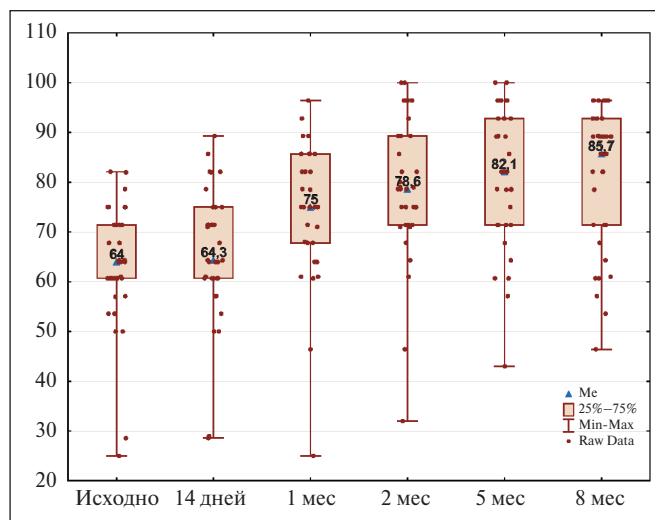


Рис. 5. Динамика симптомов по KOOS (n=35)
Fig. 5. Dynamics of symptoms according to KOOS (n=35)

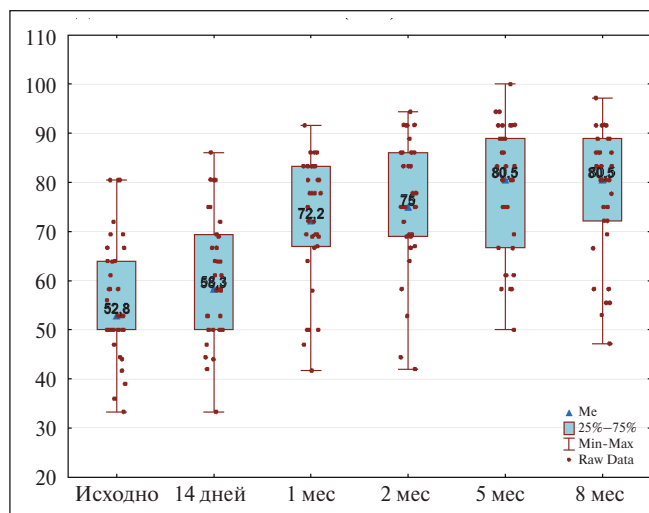


Рис. 6. Динамика боли по KOOS (n=35)
Fig. 6. Pain dynamics according to KOOS (n=35)

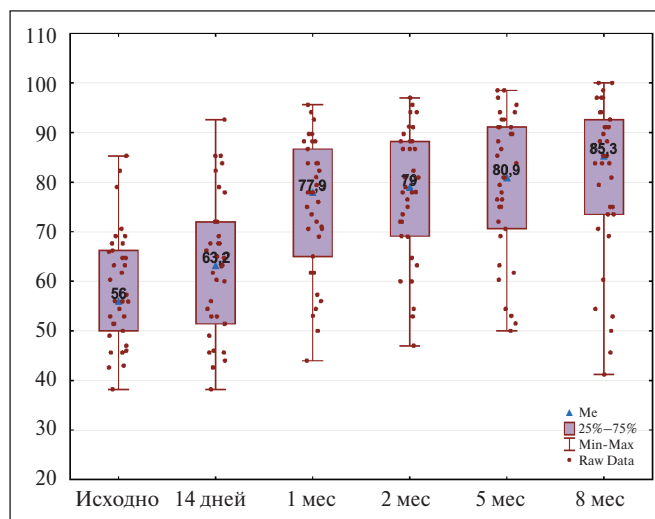


Рис. 7. Динамика сложности выполнения ежедневных бытовых действий по KOOS (n=35)
Fig. 7. Dynamics of difficulties in carrying out everyday household activities according to KOOS (n=35)

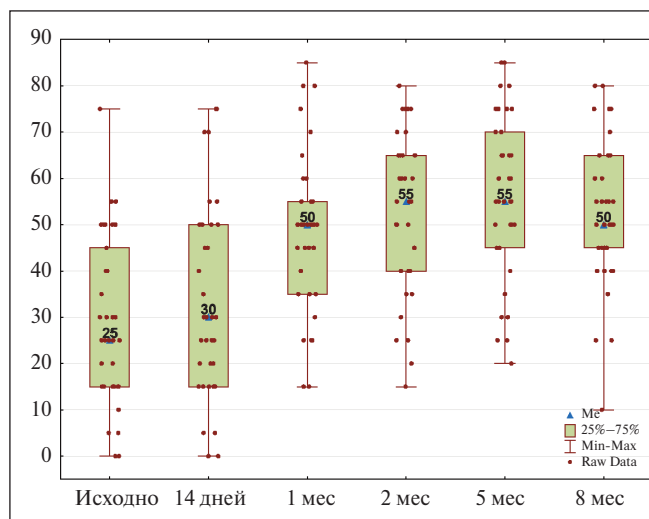


Рис. 8. Динамика показателя спорт и активность по KOOS (n=35)
Fig. 8. Dynamics of sports and activity indicator according to KOOS (n=35)

до $2,1 \pm 1,0$ мм в левом КС ($p < 0,05$). Число пациентов с толщиной СО правого КС > 3 мм сократилось с 15 (42,8%) до 10 (28,6%; $p < 0,05$), с толщиной СО левого КС > 3 мм — с 10 (28,6%) до 8 (22,8%; табл. 2).

Таблица 2. Изменение толщины СО по данным УЗИ после 2 мес наблюдения (n=35)
Table 2. Change in synovial thickness according to ultrasound after 2 months of observation (n=35)

Показатель	Исходно	Через 2 мес
Толщина СО мм, $M \pm \sigma$ (min–max):		
правый КС	$2,7 \pm 1,1$ (1,0–5,0)	$2,4 \pm 1,0^*$ (1,0–4,7)
левый КС	$2,3 \pm 1,1$ (1,0–4,6)	$2,1 \pm 1,0^*$ (1,0–4,6)
Толщина СО > 3 мм, n (%):		
правый КС	15 (42,8)	10 (28,6)*
левый КС	10 (28,6)	8 (22,8)

* $p < 0,001$.

Потребность в приеме НПВП. Количество пациентов, принимавших НПВП постоянно или по требованию, к концу 2-го месяца лечения уменьшилось с 28 (80%) до 12 (34%; $p < 0,05$). На момент визитов 5 и 6 число пациентов, нуждавшихся в приеме НПВП, также было меньше по сравнению с исходным значением: 14 (40%) и 19 (54%) соответственно (рис. 11).

Только 1 (3%) из 11 (31%) пациентов, изначально нуждавшихся в постоянном приеме НПВП, продолжал их принимать постоянно после завершения курса лечения. Перешли на эпизодический прием НПВП 8 (23%) больных и полностью отказались от них 2 (6%). В дальнейшем (визиты 5 и 6) НПВП

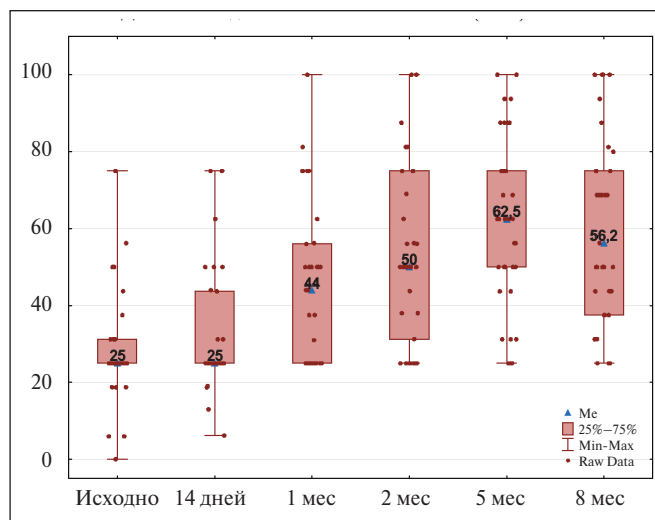


Рис. 9. Динамика качества жизни по KOOS (n=35)
Fig. 9. Dynamics of quality of life according to KOOS (n=35)

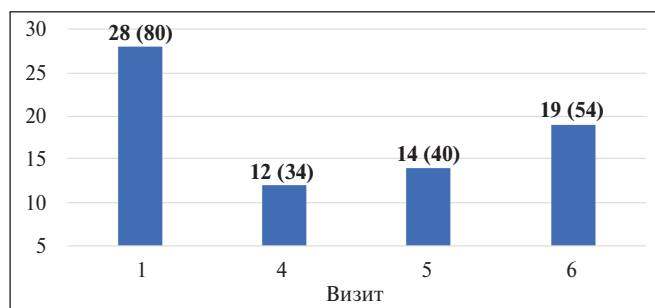


Рис. 11. Количество пациентов, нуждавшихся в приеме НПВП (n=35), n (%). Здесь и на рис. 12, 13: $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением

Fig. 11. Number of patients who had NSAIDs (n=35), n (%). Here and in Fig. 12, 13: $p < 0.05$ compared to the baseline value

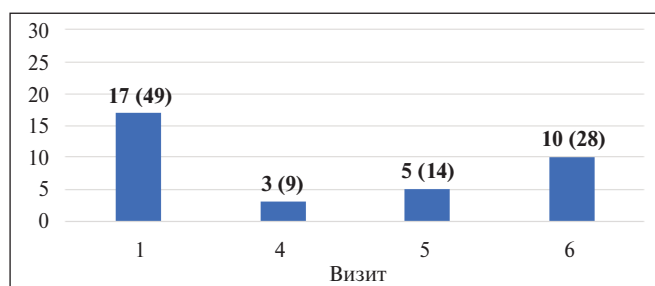


Рис. 13. Количество пациентов, эпизодически принимавших НПВП (n=35), n (%)

Fig. 13. Number of patients who occasionally took NSAIDs (n=35), n (%)

принимали эпизодически 9 (26%) и 8 (23%) больных соответственно. К визиту 6 были вынуждены возобновить постоянный прием НПВП 2 (6%) пациента.

На момент визита 4 продолжали использовать НПВП 3 (9%) из 17 (49%) пациентов, исходно нуждавшихся в их эпизодическом приеме, а на момент визитов 5 и 6 — соответственно 5 (14%) и 10 (28%) пациентов (рис. 12, 13).

Безопасность терапии. За время наблюдения нежелательных лекарственных реакций не отмечено. При анализе

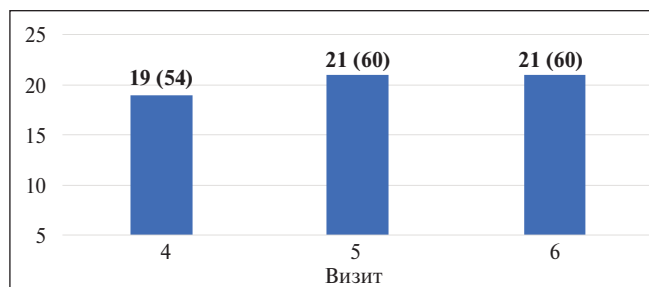


Рис. 10. Количество пациентов с интенсивностью боли ≤ 40 мм по ВАШ, n (%)

Fig. 10. Number of patients with pain intensity ≤ 40 mm according to VAS, n (%)

биохимических показателей крови каких-либо значимых изменений не выявлено. Пациенты оценили переносимость инъекционного ХС как хорошую.

Обсуждение. Результаты настоящего исследования еще раз убедительно доказали эффективность инъекционной

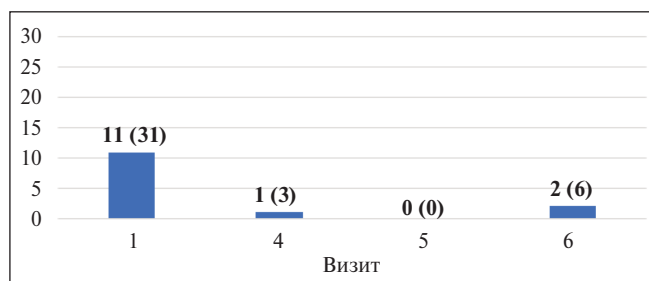


Рис. 12. Количество пациентов, постоянно принимавших НПВП (n=35), n (%)

Fig. 12. Number of patients constantly taking NSAIDs (n=35), n (%)

формы ХС и согласуются с данными, полученными при изучении ее терапевтического потенциала у больных с ОА КС в реальной клинической практике в рамках проекта ПРИМА. В этом исследовании выраженность боли в покое и при движении значительно уменьшилась ($p < 0,001$), а большинство пациентов (87,9%) смогли отказаться от НПВП или снизили дозу/кратность их приема [21].

В нашей работе статистически значимое снижение выраженности боли по сравнению с исходными значениями отмечено уже на 14-й день терапии; уменьшение боли наблюдалось у 94% пациентов, отсутствие боли или слабая боль (≤ 40 мм по ВАШ) — у 54%. Потребность в НПВП к концу курса лечения снизилась на 46%, количество больных, нуждавшихся в постоянном приеме НПВП, уменьшилось в 3 раза, в эпизодическом — в 5 раз. По данным исследования ПРИМА [21], на фоне терапии было отмечено значимое уменьшение клинических проявлений синовита и энтезопатии, что нашло подтверждение и в настоящей работе, в которой было зафиксировано статистически значимое снижение частоты и выраженности синовита в конце курса лечения. В исследовании О.Ю. Майко [22] синовит был диагностирован клинически или по данным УЗИ суставов у 76% пациентов с обострением первичного ОА КС I–II стадии по Kellgren. Как и в нашей работе, явления синовита значительно уменьшились у больных, получавших курс инъекций ХС. Достигнутый положительный результат сохранялся у подавляющего большинства пациентов (88%) и через

2 нед после окончания курса терапии. Позитивное влияние инъекционного оригинального ХС на симптоматику синовиита согласуется и с данными, представленными в обзоре И.С. Дыдыкиной и соавт. [6].

Отличительной особенностью настоящего исследования является изучение длительности и выраженности клинического эффекта, который сохранялся после завершения курса терапии ХС. Было показано, что положительная динамика показателей боли по ВАШ, индексов Лекена, WOMAC и KOOS отмечалась не только на фоне терапии, но и через 3 и 6 мес после ее окончания. При этом потребность в НПВП через 3 и 6 мес после завершения лечения оставалась по-прежнему ниже исходной, что свидетельствует о длительном сохранении эффекта двухмесячного курса терапии инъекционным ХС. Для достижения положительного результата необходимо проведение полного курса терапии, а для его поддержания и повышения качества жизни пациентов с ОА — повторение такого курса через полгода.

Высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности парентеральной формы ХС, а также сохранение достигнутого эффекта терапии на долгий срок позволяют рекомендовать оригинальный отечественный инъекционный ХС (Мукосат® раствор) как препарат выбора при лечении ОА. Его применение поможет решить ряд клинических задач, которые стоят перед первичным звеном здравоохранения.

Заключение. Результаты открытого проспективного одноцентрового наблюдательного исследования эффективности и безопасности двухмесячного курса терапии оригинальным инъекционным ХС у пациентов с ОА КС показали:

- при завершении курса терапии значительно снизилась интенсивность боли по ВАШ, улучшилось качество жизни, о чем свидетельствуют изменения индексов Лекена, WOMAC, а также параметров опросника KOOS и EQ-5D-3L у подавляющего числа пациентов;

- к концу 2-го месяца после завершения курса лечения в 54% случаев зарегистрировано отсутствие или слабая выраженность боли (≤ 40 мм по ВАШ);

- значительно уменьшилась выраженность признаков синовиита по данным УЗИ;

- через 3 и 6 мес после окончания лечения у 60% пациентов сохранялся клинический эффект (боль по ВАШ ≤ 40 мм);

- при завершении лечения потребность в приеме НПВП снизилась на 46%, количество пациентов, нуждавшихся в постоянном приеме НПВП, уменьшилось в 3 раза, в эпизодическом — в 5 раз;

- через 3 и 6 мес после окончания курса терапии потребность в НПВП оставалась ниже исходной;

- нежелательных лекарственных реакций на фоне терапии не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) results. 2020. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
2. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019; 13(2):9-21. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
3. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
4. Денисов ЛН, Цветкова ЕС, Голубев ГШ и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава европейского общества по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO). Применим в Российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов (ESCEO) по остеоартриту. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6): 641-653. [Denisov LN, Tsvetkova ES, Golubev GSh, et al. Algorithm for the treatment of knee osteoarthritis of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO). Applicable in Russian clinical practice: joint conclusion of leading Russian specialists and experts (ESCEO) on osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(6):641-653. (In Russ.)].
5. Ronca F, Palmieri L, Panucci P, Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998 May;6 Suppl A:14-21.
6. Дыдыкина ИС, Арутюнова ЕВ, Коваленко ПС и др. Синовит при остеоартрите: современное состояние проблемы. Современная ревматология. 2021;15(2): 120-125. [Dydykina IS, Arutyunova EV, Kovalenko PS, et al. Synovitis in osteoarthritis: the current state of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021; 15(2):120-125. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-120-125
7. Calamia V, Mateos J, Fernandez-Puente P, et al. A pharmacoproteomic study confirms the synergistic effect of chondroitin sulfate and glucosamine. *Sci Rep*. 2014 Jun 10; 4:5069. doi: 10.1038/srep05069.
8. Lambert C, Mathy-Hartert M, Dubuc JE, et al. Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate. *Arthritis Res Ther*. 2012 Mar 12;14(2):R58. doi: 10.1186/ar3771.
9. Tat SK, Pelletier JP, Verges J, et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(6):R117. doi: 10.1186/ar2325.
10. Алексеева ЛИ, Лиля АМ. Базисная терапия остеоартрита: современный взгляд на применение препаратов глюкозамина и хондроитина. Современная ревматология. 2021;15(2):112-119. [Alekseeva LI, Lila AM. Osteoarthritis background therapy: current view on the glucosamine and chondroitin therapy. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):112-119. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-112-119.
11. Ткачева ОН, Наумов АВ, Котовская ЮВ и др. Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. Российский журнал гериатрической медицины. 2021;3(7): 275-312. [Tkacheva ON, Naumov AV, Kotovskaya YUV, et al. Chronic pain in older and senile patients. Clinical guidelines. *Rossiiskii zhurnal geriatricheskoi meditsiny*. 2021;3(7):275-312. (In Russ.)].
12. Клинические рекомендации — Гонартроз — 2021-2022-2023 (03.09.2021) — Утверждены Минздравом РФ. [Clinical recommendations — Gonarthrosis — 2021-2022-2023 (03.09.2021) — Approved by the Ministry

- of Health of the Russian Federation]. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1
13. Громова ОА, Торшин ИЮ, Зайчик БЦ и др. О различиях в стандартизации лекарственных препаратов на основе экстрактов хондроитина сульфата. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021;14(1):41-53.
- [Gromova OA, Torshin IYu, Zaychik BTs, et al. Differences in the standardization of medicinal products based on extracts of chondroitin sulfate. *Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2021; 14(1):41-53. (In Russ.)].
14. Martel-Pelletier J, Farran A, Montell E, et al. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate. *Molecules*. 2015 Mar 6; 20(3):4277-89. doi: 10.3390/molecules 20034277.
15. Volpi N. Analytical aspects of pharmaceutical grade chondroitin sulfates. *J Pharm Sci*. 2007 Dec;96(12):3168-80. doi: 10.1002/jps.20997.
16. Патент №2612014 от 19.10.2015 (средство для лечения артрологических заболеваний), патент №2200018 от 26.12.2001 (способ приготовления инъекционной формы препарата хондроитин сульфата). [Patent №2612014 dated 10/19/2015 (a remedy for the treatment of arthrological diseases), patent №2200018 dated 12/26/2001 (a method for preparing an injectable form of the drug chondroitin sulfate)].
17. Отчет об экспериментальном изучении хондроитин сульфата («Артрон»), 18 ноября 1987 г., Протокол №II от 25 июня 1992 г. О результатах клинических испытаний препарата Мукосат и Патент №22021812 от 30.10.1994 г. [Report on the experimental study of chondroitin sulfate ("Artron"), November 18, 1987, Protocol №II of June 25, 1992. About the results of clinical trials of the drug Mukosat and Patent №22021812 dated 10/30/1994].
18. <https://archive.org/details/EuropeanPharmacopoeia80/page/n7/mode/2up>
19. Зоткин ЕГ, Харитонов ТВ, Шкиреева СЮ. Возможности клинического применения хондроитин сульфата для парентерального введения у пациентов с остеоартрозом в гериатрической практике. Успехи геронтологии. 2014;27(2):366-75.
- [Zotkin EG, Kharitonova TV, Shkireeva SYu. Possibilities of clinical application of chondroitin sulfate for parenteral administration in patients with osteoarthritis in geriatric practice. *Uspekhi gerontologii*. 2014;27(2):366-75. (In Russ.)].
20. Дыдыкина ИС, Коваленко ПС, Коваленко АА. Пополнение современного арсенала средств терапии остеоартрита. Отечественный препарат хондроитина сульфат: акцент на безопасность его применения. Фарматека. 2018;(2):12-9.
- [Dydykina IS, Kovalenko PS, Kovalenko AA. The completion of the modern arsenal of the treatment of osteoarthritis. Domestic product chondroitin sulfate: focus on the safety of its use. *Farmateka*. 2018;(2):12-9. (In Russ.)].
21. Погожева ЕЮ, Каратеев АЕ. Оценка эффективности инъекционной формы хондроитина сульфата при остеоартрите коленного сустава в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2019;13(3):130-134.
- [Pogozheva EYu, Karateev AE. Evaluation of the efficacy of injectable chondroitin sulfate for knee osteoarthritis in real clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):130-134. (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2019-3-130-134.
22. Майко ОЮ. Оценка эффективности терапии с использованием препарата хондроитина сульфата у больных остеоартрозом в амбулаторных условиях. Лечащий врач. 2019;(4):32-38.
- [Maiko OYu. Evaluation of the effectiveness of therapy using the drug chondroitin sulfate in patients with osteoarthritis in outpatient settings. *Lechashchii vrach*. 2019;(4):32-38. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.10.2023/20.11.2023/23.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «Диамед-фарма». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by Diamed-farma. 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.

Коваленко П.С. <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>

Дыдыкина И.С. <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>

Алексеева О.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1852-1798>

Потапова А.Г. <https://orcid.org/0000-0002-8627-5341>

Глухова С.И. <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>

Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>